

Der Antrag ist bei der zuständigen mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde oder, wenn zwei oder mehr Behörden zuständig sind, bei der vom Anmeldergewählten Behörde einzureichen. Der Anmelder kann den Namen oder den Zweibuchstaben-Code der Behörde auf der nachstehenden Zeile angeben.  
IPEA/ EP

PCT

KAPITEL II

# ANTRAG AUF INTERNATIONALE VORLÄUFIGE PRÜFUNG

nach Artikel 31 des Vorrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens:  
Der (die) Unterzeichnete(n) beantragt (beantragen), daß für die nachstehend bezeichnete internationale Anmeldung die internationale vorläufige Prüfung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens durchgeführt wird und benennt hiermit als ausgewählte Staaten alle auswählbaren Staaten (soweit nichts anderes angegeben).

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

Bezeichnung der IPEA		Eingangsdatum des ANTRAGS	
Feld Nr. I KENNZEICHNUNG DER INTERNATIONALEN ANMELDUNG		Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 15305	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 99/04360	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 23. Juni 1999 (23/06/99)	(Frühester) Prioritätstag (Tag/Monat/Jahr) 24. Juni 1998 (24/06/98)	
Bezeichnung der Erfindung Kombinationspräparat von antiinfektiös wirkenden Verbindungen, die den 2-C-Methylerythrose-4-Stoffwechsel			
Feld Nr. II ANMELDER			
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)  JOMAA, Hassan Breslauer Straße 24 35398 Gießen DE		Telefonnr.:	
		Telefaxnr.:	
		Fernschreibnr.:	
Staatsangehörigkeit (Staat): DE		Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)			
Staatsangehörigkeit (Staat):		Sitz oder Wohnsitz (Staat):	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)			
Staatsangehörigkeit (Staat):		Sitz oder Wohnsitz (Staat):	
<input type="checkbox"/> Weitere Anmelder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.			

Sheet No. 2.

International application No.

**Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE**The following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.  
The address must include postal code and name of country.)PANTEN, Kirsten  
Reichel und Reichel  
Parkstraße 13  
60322 Frankfurt am Main  
DE

Telephone No.:

0049-(0)69-55 91 65

Facsimile No.:

0049-(0)69-597 64 33

Teleprinter No.:

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION****Statement concerning amendments:\***

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☐ the international application as originally filedthe description ☐ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☒ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). (This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)

\* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

**Language for the purposes of international preliminary examination:**☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☐ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**

The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

**Box No. VI CHECK LIST**

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- |  |   |       |        |
|--|---|-------|--------|
| 1. translation of international application                              | : | _____ | sheets |
| 2. amendments under Article 34   | : | _____ | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | _____ | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19  | : | _____ | sheets |
| 5. letter  | : | _____ | sheets |
| 6. other ( <i>specify</i> )  | : | _____ | sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only

received                      not received

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- |  |   |
|--|---|
| 1. <input checked="" type="checkbox"/> fee calculation sheet                             | 4. <input type="checkbox"/> statement explaining lack of signature                                  |
| 2. <input type="checkbox"/> separate signed power of attorney                            | 5. <input type="checkbox"/> nucleotide and or amino acid sequence listing in computer readable form |
| 3. <input type="checkbox"/> copy of general power of attorney; reference number, if any: | 6. <input type="checkbox"/> other ( <i>specify</i> ):   |

**Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE**

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

Frankfurt, December 23, 1999

Kirsten Panten  
(representative)

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND: \_\_\_\_\_

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b): \_\_\_\_\_

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.

☐ The applicant has been informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on: \_\_\_\_\_

09/720380

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ EP

526 Rec'd PCT/PTO 20 DEC 2000

**PCT****CHAPTER II****DEMAND**

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
<b>Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION</b>			Applicant's or agent's file reference
International application No.	International filing date (day/month/year)	(Earliest) Priority date (day/month/year)	
PCT/EP 99/04360	23.Juni 1999 (23/06/99)	24.Juni 1998 (24/06/98)	
Title of invention Combined Preparation of Anti-Infectiously Active Compounds which inhibit the 2-C-Methylerythrose-4-Metabolic Pathway...			
<b>Box No. II APPLICANT(S)</b>			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)		Telephone No.:	
JOMAA, Hassan Breslauer Straße 24 35398 Gießen DE		Facsimile No.:	
		Teleprinter No.:	
State (that is, country) of nationality: DE		State (that is, country) of residence: DE	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)			
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)			
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
<input type="checkbox"/> Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Feld Nr. III ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person ist ☒ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter  
und ☒ ist vom (von den) Anmelder(n) bereits früher bestellt worden und vertritt ihn (sie) auch für die internationale vorläufige Prüfung.  
☐ wird hiermit bestellt; eine etwaige frühere Bestellung eines Anwalts/gemeinsamen Vertreters wird hiermit widerrufen.  
☐ wird hiermit zusätzlich zu dem bereits früher bestellten Anwalt/gemeinsamen Vertreter, nur für das Verfahren vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde bestellt.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

PANTEN, Kirsten  
Reichel und Reichel  
Parkstraße 13  
60322 Frankfurt am Main  
DE

Telefonnr.:

0049-(0)69-55 91 65

Telefaxnr.:

0049-(0)69-597 64 33

Fernschreibnr.:

☐ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben wird.

Feld Nr. IV GRUNDLAGE DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG

Erklärung betreffend Änderungen:\*

- Der Anmelder wünscht, daß die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage  
☐ der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung  
der Beschreibung ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung  
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34  
der Patentansprüche ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung  
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 19  
(ggf. zusammen mit Begleitschreiben)  
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34  
der Zeichnungen ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung  
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34  
aufgenommen wird.
- ☐ Der Anmelder wünscht, daß jegliche nach Artikel 19 eingereichte Änderung der Ansprüche als überholt angesehen wird.
- ☒ Der Anmelder wünscht, daß der Beginn der internationalen vorläufigen Prüfung bis zum Ablauf von 20 Monaten ab dem Prioritätsdatum aufgeschoben wird, sofern die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde nicht eine Kopie nach Artikel 19 vorgenommener Änderungen oder eine Erklärung des Anmelders erhält, daß er keine solchen Änderungen vornehmen will (Regel 69.1 Absatz d). (Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Frist nach Artikel 19 noch nicht abgelaufen ist.)

\* Wenn kein Kästchen angekreuzt wird, wird mit der internationalen vorläufigen Prüfung auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung begonnen; wenn eine Kopie der Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 und/oder Änderungen der internationalen Anmeldung nach Artikel 34 bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde eingeht, bevor diese mit der Erstellung eines schriftlichen Bescheids oder des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts begonnen hat, wird jedoch die geänderte Fassung verwendet.

Sprache für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung: DE

- ☒ dies ist die Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wurde.  
☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht wurde.  
☐ dies ist die Sprache der Veröffentlichung der internationalen Anmeldung.  
☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht wurde/wird.

Feld Nr. V BENENNUNG VON STAATEN ALS AUSGEWÄHLTE STAATEN

Der Anmelder benennt hiermit als ausgewählte Staaten alle auswählbaren Staaten (das heißt, alle Staaten, die bestimmt wurden und durch Kapitel II gebunden sind)  
mit Ausnahme der folgenden Staaten, die der Anmelder nicht benennen möchte:

## Feld Nr. VI KONTROLLISTE

Dem Antrag liegen folgende Unterlagen für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung in der in Feld Nr. IV angegebenen Sprache bei:

- |  |   |         |
|--|---|---------|
| 1. Übersetzung der internationalen Anmeldung                                     | : | Blätter |
| 2. Änderungen nach Artikel 34  | : | Blätter |
| 3. Kopie (oder, falls erforderlich, Übersetzung) der Änderungen nach Artikel 19  | : | Blätter |
| 4. Kopie (oder, falls erforderlich, Übersetzung) einer Erklärung nach Artikel 19 | : | Blätter |
| 5. Begleitschreiben  | : | Blätter |
| 6. Sonstige (einzeln auflühren)  | : | Blätter |

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

erhalten nicht erhalten

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Dem Antrag liegen außerdem die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

- |  |   |
|--|---|
| 1. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung                      | 4. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen einer Unterschrift                            |
| 2. <input type="checkbox"/> unterzeichnete gesonderte Vollmacht                              | 5. <input type="checkbox"/> Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzprotokoll in computerlesbarer Form |
| 3. <input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): | 6. <input type="checkbox"/> sonstige (einzeln auflühren):   |

## Feld Nr. VII UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, ANWALTS ODER GEMEINSAMEN VERTRETERERS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

Frankfurt, den 23. Dezember 1999

Kirsten Panten

Kirsten Panten (Vertreterin)

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs des ANTRAGS:

2. Geändertes Eingangsdatum des Antrags aufgrund von BERICHTIGUNGEN nach Regel 60.1 Absatz b:

3. ☐ Eingangsdatum des Antrags NACH Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum: Punkt 4 und Punkt 5, unten, finden keine Anwendung.☐ Der Anmelder wurde entsprechend unterrichtet4. ☐ Eingangsdatum des Antrags INNERHALB 19 Monate ab Prioritätsdatum wegen Fristverlängerung nach Regel 80.5.5. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt nach Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum, der verspätete Eingang ist aber nach Regel 82 ENTSCHULDIGT.

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Antrag vom IPEA erhalten am:

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

16  
1  
NOV 19 SEP 2000

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT



(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>15305</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP99/04360</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>23/06/1999</b>	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>24/06/1998</b>
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK <b>A61K31/66</b>		
Anmelder <b>JOMAA, Hassan</b>		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.  
  
☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).  
  
 Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  <b>24/12/1999</b>	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  <b>15.09.2000</b>
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   <b>Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465</b>	Bevollmächtigter Bediensteter  <b>Giacobbe, S</b>  Tel. Nr. +49 89 2399 8463  

**I. Grundlage des Berichts**

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

**Beschreibung, Seiten:**

1-56                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-23                      ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,      Seiten:  
☐ Ansprüche,        Nr.:  
☐ Zeichnungen,      Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.  
☒ Ansprüche Nr. 21-23.

**Begründung:**

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 21-23 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

**siehe Beiblatt**



- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

**1. Feststellung**

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	6, 7, 9-23
	Nein: Ansprüche	1-5, 8
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1-23
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-20
	Nein: Ansprüche	21-23 (siehe Beiblatt)

**2. Unterlagen und Erklärungen**

**siehe Beiblatt**

**VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

**siehe Beiblatt**

## **1. Teil III**

Die Ansprüche 21-23 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT). Allerdings werden die Neuheit und die erfinderische Tätigkeit geprüft werden, obwohl dies nicht von der Regel 67.1 (iv) PCT vorgeschrieben ist.

## **2. Teil V**

### **2.1 Zitierte Dokumente**

In diesem Prüfungsbericht werden die folgenden, im Recherchenbericht zitierten Dokumente (D) genannt:

D1: EP-A-0 537 008 (SQUIBB & SONS INC) 14. April 1993 (1993-04-14)

D2: EP-A-0 513 760 (SQUIBB & SONS INC) 19. November 1992 (1992-11-19)

### **2.2 Art 33(2) PCT (Neuheit)**

2.2a Der Gegenstand der Ansprüche 1-5 und 8 der vorliegenden Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 33(2) PCT.

i) Dokument D1 offenbart Kombinationspräparate zwischen einem Bisphosphonsäurederivat (siehe p. 53, Anspruch 2) und z.B. Colestipol, Clofibrat, Nicotinsäure, Bezafibrat, Lovastatin, Pravastatin oder Simvastatin (siehe Seite 53, Spalte 12-19). Das Präparat kann auch aus zwei verschiedenen Phosphonaten bestehen (siehe Seite 53, Spalte 23). Dieses Dokument ist deshalb neuheitsschädlich für Ansprüche 1-5 und 8.

ii) Dokument D2 offenbart Kombinationspräparate zwischen einem Bisphosphonsäurederivat (siehe p. 53, Anspruch 2) und z.B. Colestipol, Clofibrat, Nicotinsäure, Bezafibrat, Lovastatin, Pravastatin oder Simvastatin (siehe Seite 48, Spalte 33-38). Dieses Dokument ist deshalb neuheitsschädlich für Ansprüche 1, 2, 4, 5 und 8.

2.2b Der Gegenstand der Ansprüche 6, 7 und 9-23 der vorliegenden Anmeldung erfüllt die Erfordernisse des Artikels 33(2) PCT.

### **2.3 Erfinderische Tätigkeit (Art 33(3) PCT)**

Der Gegenstand der Ansprüche 1-23 der vorliegenden Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 33(3) PCT.

Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann darin gesehen werden, daß neue Kombinationspräparate zur Behandlung von Infektionen durch Parasiten, Pilze, Bakterien oder Viren zur Verfügung gestellt werden. Da die vorliegende Anmeldung kein einziges Beispiel von biologischer Aktivität enthält, ist die obergenannte Aufgabe nicht gelöst worden.

### **2.4 Art 33(4) PCT (Gewerbliche Anwendbarkeit)**

Wie oben erwähnt, wird über die gewerbliche Anwendbarkeit der Ansprüche 21-23 kein Gutachten erstellt; ihre Patentierbarkeit ist sowohl von ihrer Formulierung als auch von nationalem bzw. regionalem Patentrecht abhängig. Das PCT stellt in diesem Feld keine einheitlichen Kriterien her.

## **3. Teil VIII**

3.1 Aus dem selben Grund warum es keine erfinderische Tätigkeit besteht (siehe 2.3), ist die Erfindung in der Beschreibung nicht ausreichend aufgeführt, und die Anmeldung erfüllt deshalb nicht die Erfordernisse der Regel 5.1(iii) PCT.

3.2 Anspruch 1 versucht, die Erfindung durch das zu erreichende Ergebnis anzugeben (d.h. durch die Hemmung eines biologischen Weges) und ist deshalb nicht klar.

3.3 Anspruch 2 ist nicht klar, weil aus chemischen Gründen  $X_{13}$  oder/und  $X_{14}$  kein Kation sein dürfen.

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents  
United States Patent and Trademark  
Office  
Box PCT  
Washington, D.C.20231  
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 14 February 2000 (14.02.00)	
International application No. PCT/EP99/04360	Applicant's or agent's file reference 15305 Pa/We
International filing date (day/month/year) 23 June 1999 (23.06.99)	Priority date (day/month/year) 24 June 1998 (24.06.98)
Applicant JOMAA, Hassan	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:  
24 December 1999 (24.12.99)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was  
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

R. E. Stoffel

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b> <b>A61K</b>	<b>A2</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/66875</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 29. Dezember 1999 (29.12.99)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP99/04360 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 23. Juni 1999 (23.06.99)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 198 28 097.1      24. Juni 1998 (24.06.98)      DE 198 43 279.8      22. September 1998 (22.09.98)      DE  <b>(71)(72) Anmelder und Erfinder:</b> JOMAA, Hassan [DE/DE]; Breslauer Strasse 24, D-35398 Gießen (DE).  <b>(74) Anwälte:</b> PANTEN, Kirsten usw.; Reichel und Reichel, Park- strasse 13, D-60322 Frankfurt am Main (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
<b>(54) Title:</b> COMBINED PREPARATION OF ANTI-INFECTIOUSLY ACTIVE COMPOUNDS WHICH INHIBIT THE 2-C-METHYLERYTHROSE-4 METABOLIC PATHWAY, AND INHIBITORS OF LIPID METABOLISM  <b>(54) Bezeichnung:</b> KOMBINATIONSPRÄPARAT VON ANTIINFEKTIÖS WIRKENDEN VERBINDUNGEN, DIE DEN 2-C-METHYLERYTHROSE-4-STOFFWECHSELWEG HEMMEN, UND HEMMERN DES FETTSTOFFWECHSELS  <b>(57) Abstract</b> <p>The invention relates to a combined preparation which, as an active ingredient, contains at least one anti-infectiously active compound that inhibits the 2-C-methylerythrose-4 metabolic pathway, and which contains at least one lipid metabolism inhibitor. The combined preparation is used in infectious processes, especially in infections in humans and animals and as a herbicide in plants. It is shown that the build-up of resistance against the inventive combined preparation is largely reduced compared to the build-up of resistance against the individual components.</p> <b>(57) Zusammenfassung</b> <p>Kombinationspräparat, enthaltend als Wirkstoffe mindestens eine antiinfektiös wirkende Verbindung, die den 2-C-Methylerythrose-4-Stoffwechselweg hemmt, und mindestens einen Fettstoffwechselhemmer. Das Kombinationspräparat wird bei infektiösen Prozessen eingesetzt, insbesondere Infektionen bei Mensch und Tier und als Herbizid bei Pflanzen. Es zeigt sich, daß die Resistenzbildung bei dem Kombinationspräparat gegenüber den Einzelpräparaten stark reduziert ist.</p>		

526 Rec'd PCT/PTO 20 DEC 2000

Kombinationspräparat von antiinfektiös wirkenden Verbindungen, die den 2-C-Methylerythrose-4-Stoffwechselweg hemmen, und Hemmern des Fettstoffwechsels

Die Erfindung betrifft Kombinationspräparate von antiinfektiös wirkenden Verbindungen, die den 2-C-Methylerythrose-4-Stoffwechselweg hemmen, sowie ihren Salzen und Estern und von Hemmern des Fettstoffwechsels und ihre gleichzeitige, getrennte oder zeitlich abgestufte Verwendung zur Prophylaxe und Therapie infektiöser Prozesse, bei Pflanze, Mensch und Tier sowie ihre Verwendung als Herbizid. Die Kombinationspräparate der vorliegenden Erfindung eignen sich insbesondere zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen durch ein- oder mehrzellige Parasiten, Pilze, Bakterien oder Viren aber auch als Herbizide.

Die Eignung unterschiedlicher phosphororganischer Verbindungen sowie einigen ihrer Ester und Salze als Arzneimittel ist bereits bekannt.

So ist zum Beispiel die antimikrobielle Wirksamkeit von Aminohydrocarbylphosphonsäurederivaten gegen Bakterien bei Mensch und Tier und gegen Pilze bei Pflanzen beschrieben worden (DE 27 33 658 A1, US 4 143 135, US 4 182 758 und US 4 206 156, US 4 994 447, US 4 888 330, US 4 210 635, US 3 955 958, US 4 196 193, US 4 268 503, US 4 330 529, US 5 189 030, US 3 764 677, US 3 764 676). Weiter sind Substanzen dieser Gruppe als Herbizide (US 4 693 742, US 5 002 602, US 4 131 448, US 3 977 860, US 4 062 669), als Algaezide (US 3 887 353), als das Pflanzenwachstum regulierende Mittel (US 4 127 401, US 4 120 688, US 3 961 934, US 4 431 438, US 3 853 530, US 4 205 977, US 4 025 332, US 3 894 861) und als Reagentien der Farbstoffproduktion (US 4 051 175) beschrieben worden.

Die Anwendung z.B. von Aminohydrocarbylphosphonsäurederivaten in der Bekämpfung von bakteriellen Infekten zeigte sich als sehr schwierig. Viele Bakterien, die für ambulante Infektionen und für Infektionen verantwortlich sind, die während eines klinischen Aufenthalts erworben werden, sind gegenüber einer Therapie mit dieser Gruppe nicht empfindlich. Hierzu gehören Bakterien der Gattung Staphylococcus, insbesondere die Art Staphylococcus aureus. Dieser Hautkeim stellt eine Gefährdung für Patienten dar, die sich in Kliniken aufhalten. Weitere Studien, einschließlich einer Phase IIa des Anmelders des Patents DE 27 33 658, zeigte eine sehr schnelle Resistenzbildung der ursprünglich empfindlichen Keime. Diese Derivate wurden daher nicht in der klinischen Anwendung etabliert.

Weiterhin ist auch die Verwendung von Bisphosphonsäuren und einigen ihrer Derivate in Arzneimitteln bereits bekannt. Bislang ist die mikrobiostatische Wirksamkeit der Bisphos-

phonsäuren (DE 3 611 522), ihre Wirksamkeit bei der Behandlung von Störungen des Calcium- und Phosphatstoffwechsels (DE 2 534 390, DE 2 534 391, DE 3 334 211, DE 3 434 667, DE 2 745 083), die cytostatische Wirksamkeit (DE 3 425 812), ihre lipidsenkende Wirksamkeit (Arzneimittelforschung 46, 759-62) und ihre Fähigkeit, Immunzellen zu stimulieren (WO 97/38 696), bekannt.

Für Fosfonochlorin ist die antimikrobielle Wirksamkeit gegen Bakterien und für Foscarnet eine Wirkung gegenüber Viren beschrieben worden. Ferner wurde über die Eignung von Fosamin-ammonium und N,N-Dimethyl-(hydroxy-2-oxo-2-methoxy-ethyl)phosphonamid als Herbizid berichtet.

Die Verwendung von Inhibitoren des Fettstoffwechsels ist ein schon seit längerer Zeit anerkanntes und weit verbreitetes Behandlungsprinzip. Diese Inhibitoren werden eingesetzt, um das Risiko von Herz- und Gefäßerkrankungen aufgrund von Hyperlipidämien zu senken. Die Pharmakotherapie dieser Hyperlipidämien beruht in der Regel auf einer Regulierung der Aufnahme und Regulierung der Synthese von Fetten oder insbesondere von Cholesterin. In der Regel wird die Synthese des Cholesterins durch das Enzym  $\beta$ -Hydroxy-methylglutaryl-CoA-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase) gesteuert. Die Eigensynthese von Cholesterin ist in der Regel größer als die Aufnahme durch die Nahrung. (Berthold H.K., von Bergmann K., Dtsch.Med.Wochenschr.121, S.729 (1996); Richter W.O., Fortschr.med. 114, S. 177, 193)

Zur Regulierung der Aufnahme von Fetten aus dem Verdauungstrakt sind Anionenaustauscher und  $\beta$ -Sitosterin bekannt. Zu den Ionenaustauschern gehören Cholestyramin und Colestipol. Sie resorbieren Gallensäuren und unterbrechen dadurch den enterohepatischen Rücktransport und bewirken damit einen deutlichen Anstieg an Sterolen im Stuhl.  $\beta$ -Sitosterin ist ein pflanzliches Sterin, strukturell mit dem Cholesterin verwandt. Es hemmt die Resorption des Nahrungscholesterins an der Darmmucosa.

Weiter haben Nicotinsäuren und deren Derivate, Clofibrate und deren Derivate und Probucol Einsatz in der Regulierung des Fettstoffwechsels oder der Vorbeugung von Folgeerkrankungen von Hyperlipidämien gefunden. Nicotinsäuren und Nicotinsäurederivate führen zu einer Senkung der Fettsäuren, der Triglyceride und des Cholesterins. Der Mechanismus ist bisher nicht bekannt. Der Ethylester der Clofibrinsäure, Clofibrat und Derivate sowie Analoga führen zu einer Senkung des Cholesterins, der Wirkungsmechanismus ist ebenfalls nicht bekannt. Auch der Wirkungsmechanismus von Probucol ist nicht geklärt.

Zur Regulierung der Synthese werden HMG-CoA-Synthetase-Inhibitoren (US 50 64 856, US 47 51 237), HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (US 38 18 080, US 39 83 140, US 40 49 495, US 41 37 322, US 42 55 444, US 41 98 425, US 42 62 013, US 42 31 938, US 43 75 475, US

43 46 227, US 44 106 29, US 44 447 84, US 44 50 171, US 45 54 359, US 49 201 09, EP 0065835A1, EP 0142146A2, GB 15 86 152, US 33 75 475, GB 21 62 179A, EP 164698A, WO 8402903, WO 8401231, WO 8603488A US 46 81 893, US 46 45 858, US 52 36 946, US 55 06 262, US 50 25 017, US 48 47 271, US 46 22 338, US 49 04 646, US 48 73 345, US 55 93 971, US 52 60 305, US 52 02 327, US 49 40 727, US 52 72 166, US 53 85 932, US 54 61 039, US 55 56 990, US 55 61 143, US 55 63 128), Inhibitoren der Squalen-Synthetase. insbesondere Pyrophosphate, Pyrophosphatderivate, Bisphosphonsäurederivate, Phosphinylmethylphosphonsäurederivate, Phosphinylformylderivate, Phosphonocarboxylderivate, Phosphonosulfonsäurederivate, Phosphinylmethylphosphonsäurederivate, die zum Teil auch als pharmazeutische und kosmetische Mittel in der Regulierung des Calcium- und Phosphat-Stoffwechsels bekannt sind (DE 25 34 390, DE 25 34 391, DE 33 34 211, DE 34 34 667, DE 27 45 083, US 53 12 814, US 52 54 544, US 54 70 845, US 50 25 003, US 55 34 532, US 48 71 721, WO 92 15 579, US 51 35 935, WO 92 12 160, WO 92 12 159, WO 92 12 158, WO 92 12 157, WO 92 12 156, US 52 73 969, US 53 95 846, US 54 41 946, US 54 51 596, US 54 55 260, US 55 63 128, US 52 02 327, US 49 04 646), und andere Inhibitoren der Cholesterinsynthese (US 56 61 145, US 57 44 467), deren Zuordnung nicht geklärt ist. verwendet. HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren hemmen kompetitiv das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der Cholesterinsynthese, HMG-CoA-Reduktase. Sie haben eine bis zu 20000-fach höhere Affinität zu dem Enzym als das Substrat HMG-CoA. Die HMG-CoA-Reduktase führt zur Umwandlung von HMG-CoA zu Mevalonat, aus dem neben Cholesterin u.a. Isopentenyladenin sowie Farnesylpyrophosphat, die Vorstufe von Dolichol und Ubiquinon. hervorgehen. In Bakterien, Pilzen und Parasiten, die über eine HMG-CoA-Reduktase verfügen, entstehen die Isopentenylidiphosphate über den Acetat/Mevalonat-Weg, der durch HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren inhibiert wird.

Die zuerst entdeckten Inhibitoren wurden aus einem *Penicillium*- (Mevastatin) und einem *Aspergillus*-Pilz (Lovastatin) isoliert. Die Modifikation der Seitenkette führte zu Simvastatin, die Weiterentwicklung von Mevastatin zu Pravastatin. Inzwischen ist auch ein vollsynthetischer Enzyminhibitor (Fluvastatin) verfügbar, der ein Mevalonlactonderivat eines fluorophenylsubstituierten Indolrings darstellt.

Ansätze zum Einsatz dieser Substanzen in der Bekämpfung von Infektionskrankheiten wurden in der Vergangenheit angestrebt. Insbesondere wurden Versuche unternommen, durch den Einsatz von HMG-CoA-Inhibitoren das Wachstum von Pflanzen, Pilzen, Parasiten, Bakterien und Viren zu inhibieren. Die HMG-CoA-Synthetase- und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren inhibieren den Acetat-Mevalonat-Weg in manchen Bakterien, Pilzen (US 50 26 554, US 50 64 856, US 49 20 111, US 49 20 113) und Parasiten. Allerdings zeigen viele Bakterien, wie zum Beispiel *Escherichia coli*, keine Inhibition durch HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren. Dies liegt vermutlich daran, daß diese Bakterien einen alternativen Stoffwech-



selweg besitzen. Für *Escherichia coli* wurde tatsächlich die Abwesenheit des Acetat-Mevalonat-Stoffwechselweges und das Vorliegen eines anderen Stoffwechselweges nachgewiesen (Rohmer M. et al., *Biochem.J.* 295, S.517 (1993); Lois E.M. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, S.2105 (1998)).

Für Parasiten war bislang kein alternativer Stoffwechselweg bekannt. Es gelang dem Anmelder dieser Erfindung jedoch, auch für Parasiten einen alternativen Stoffwechselweg, den sogenannten 1-Desoxyxylulose-5-phosphat oder 2-C-Methylerythrose-4-phosphatweg nachzuweisen. Studien mit HMG-CoA-Reduktase Inhibitoren an Parasiten ergaben in Abhängigkeit von den Parasiten unterschiedliche Ergebnisse. So wird mit hohen Dosen Lovastatin keine Abtötung von Erregern der Bilharziose erreicht, während bei Erregern der Malaria eine Abtötung *in vitro* erreicht wird, aber nicht *in vivo*. Auch lassen sich die Erreger der Schlafkrankheit nicht gänzlich durch Hemmer der HMG-CoA-Reduktase inhibieren. Ähnliche Versuche zur Hemmung der Virusvermehrung zeigen, daß virusinfizierte Zellen den hemmenden Einfluß der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren verlieren.

Auch Squalen-Synthetase-Inhibitoren, wie die Aminobisphosphonate wurden ohne Erfolg als Inhibitoren der Amöbenruhr geprüft. Es zeigte sich eine niedrige Effizienz der Abtötung. Ähnliche Experimente mit Toxoplasmen zeigen auch dort keine befriedigenden Ergebnisse. Weiter wurden auch Squalen-Epoxidase-Inhibitoren als Fungizide entwickelt (US 47 82 059).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein Mittel bereitzustellen, das gegen infektiöse Prozesse bei Mensch, Tier und Pflanze und als Herbizid eingesetzt werden kann und für das die Resistenzbildung in Pflanzen, Viren, Pilzen, Parasiten und Bakterien erheblich verringert werden kann.

Es wurde überraschend herausgefunden, daß die Kombination von antiinfektiös wirkenden Verbindungen, die den 2-C-Methylerythrose-4-Stoffwechselweg hemmen, mit Inhibitoren der Fettsynthese, insbesondere der Cholesterinsynthese, insbesondere von Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase und der Squalen-Synthetase die Breite und die Effektivität der Therapie und der Prophylaxe von Infektionen erhöhen. Erstaunlicherweise führt die Kombination zu einer Abtötung von Mikroorganismen, die sich weder durch die eine noch durch die zweite Gruppe abtöten lassen. Überraschend zeigen die Kombinationen eine starke Reduzierung der Bildung von Resistenzen gegen die eingesetzten Verbindungen, die in der Regel das größte Problem bei der Handhabung der Verbindungsgruppe der Fettstoffwechselhemmer darstellt.

Die Kombinationspräparate von antiinfektiös wirkenden Verbindungen, die den 2-C-Methylerythrose-4-Stoffwechselweg hemmen, und Hemmern des Fettstoffwechsels sind für die therapeutische und prophylaktische Behandlung von Infektionen bei Pflanzen, insbeson-

dere bei Mensch und Tier geeignet, insbesondere von Infektionen, die durch Parasiten, Bakterien, Pilze und Viren verursacht werden und als Herbizid bei Pflanzen.

Die erfindungsgemäßen Kombinationspräparate enthalten mindestens eine antiinfektiös wirkende Verbindung, die den 2-C-Methylerythrose-4-Stoffwechselweg hemmt, und/oder deren Ester und/oder deren Salze. Hierzu gehören im allgemeinen pharmazeutisch verträgliche Salze, Ester, ein Salz eines solchen Esters, oder aber Verbindungen, die bei Applikation die erfindungsgemäßen Verbindungen als Stoffwechselprodukte oder Abbauprodukte bereitstellen, auch "Prodrugs" genannt.

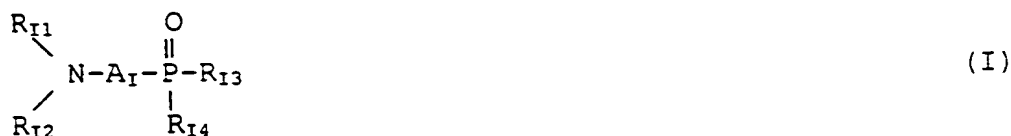
Im Folgenden werden beispielhaft einige Substanzgruppen beschrieben, die in Kombination mit Fettstoffwechselhemmern ausgezeichnete Erfolge bei der Therapie und prophylaktischen Behandlung von Infektionen zeigen.

Die antiinfektiös wirkenden Substanzgruppen können nach einem Verfahren bestimmt werden, in dem Proteine, die an dem 2-C-Methylerythrose-4-Stoffwechselweg beteiligt sind, oder deren Derivate mit den zu untersuchenden Wirkstoffen in Berührung gebracht werden und die Wirkstoffe, die die Proteine oder Derivate inhibieren, ausgewählt werden. Das Verfahren ist dem Fachmann bekannt.

### **I. Kombinationspräparate von Fettstoffwechselhemmern mit Aminohydrocarbylphosphonsäurederivaten**

Die Aminohydrocarbylphosphonsäurederivate sowie ihre Herstellung sind in der DE-A1-2733658 und der PCT/EP99/02462 ausführlich beschrieben.

Die Aminohydrocarbylphosphonsäurederivate entsprechen der allgemeinen Formel (I):



$\text{R}_{\text{I}1}$  und  $\text{R}_{\text{I}2}$  können gleich oder verschieden sein und werden ausgewählt aus der Gruppe, die H, OH, ein substituiertes und unsubstituiertes Acyl, ein substituiertes und unsubstituiertes Alkyl, ein substituiertes und unsubstituiertes Aryl, ein substituiertes und unsubstituiertes Cycloalkyl, ein substituiertes und unsubstituiertes Aralkyl, und einen substituierten und unsubstituierten heterocyclischen Rest enthält,

$\text{R}_{\text{I}3}$  und  $\text{R}_{\text{I}4}$  sind aus der Gruppe ausgewählt, die aus substituiertem und unsubstituiertem Alkyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl mit 1

bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen,  $X_{13}$  und  $X_{14}$  besteht,  $X_{13}$  und  $X_{14}$  können gleich oder verschieden sein und sind aus der Gruppe ausgewählt, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, und

$A_1$  steht für einen Alkylrest, Alkenylrest oder Hydroxyalkylrest oder entspricht der folgenden Formel (IA):



wobei ein oder mehrere der Kohlenstoffatome, ausgewählt aus der Gruppe  $C_{13}$ ,  $C_{14}$ ,  $C_{15}$ , mit- samt ihren Substituenten auch wegfallen können, und mindestens ein vorliegender Substituent von  $B_1$  bis  $B_{10}$  eine  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl- $(C_{0-9})$ -alkylgruppe ist, wobei sowohl die  $C_{3-8}$ -Cycloalkylgruppe als auch die  $C_{0-9}$ -Alkylgruppe ein oder mehrere Doppelbindungen aufweisen können und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppe durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können, und wobei sowohl die Cycloalkylgruppe als auch die Alkylgruppe mit Hydroxy-, Halogen-, Amino-, Oxogruppen mit verzweigten oder unverzweigten  $C_{1-9}$ -Alkylgruppen und  $C_{2-9}$ -Alkenylgruppen substituiert sein können, wobei die  $C_{1-9}$ -Alkylgruppen und  $C_{2-9}$ -Alkenylgruppen mit Wasserstoff-, Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein können, und die restlichen vorliegenden Substituenten  $B_{11}$  bis  $B_{110}$  aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxy-, Halogen-, Aminogruppen,  $C_{1-26}$ -Alkylresten,  $C_{1-26}$ -Alkoxyresten,  $C_{1-26}$ -Alkoxy- $C_{1-26}$ -Alkylresten besteht oder beide Substituenten eines C-Atoms zusammen eine Oxogruppe bilden, wobei jeder  $C_{1-26}$ -Alkylrest und jeder  $C_{1-26}$ -Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppelbindungen ungesättigt sein kann und mit Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein kann.

Erfindungsgemäß ist der Hemmer des Fettstoffwechsels kein Aminohydrocarbylphosphonsäurederivat der Formel (I), wenn als antiinfektiöse Verbindung ein Aminohydrocarbylphosphonsäurederivat eingesetzt wird.

Die Erfindung beinhaltet ebenfalls die pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Salze der Ester.

Bevorzugt stehen  $R_{11}$  für  $OX_{11}$ ,  $R_{13}$  für  $OX_{13}$  und  $R_{14}$  für  $OX_{14}$ , wobei  $X_{11}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem oder unsubstituiertem Acyl, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl, substituiertem oder unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloalkyl oder substituiertem oder unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht und  $R_{12}$ ,  $X_{13}$ ,  $X_{14}$  und  $A_1$  die gleiche Bedeutung wie in Formel (I) haben.

Bevorzugt besteht die Kohlenstoffkette von  $A_1$  aus drei Kohlenstoffatomen.

Ebenfalls sind Verbindungen bevorzugt, in denen die Kohlenstoffkette von  $A_1$  der Formel (IA) aus vier Kohlenstoffatomen  $C_{11}$ ,  $C_{12}$ ,  $C_{13}$ ,  $C_{14}$  besteht und  $B_{17}$  oder  $B_{18}$  oder beide eine Hydroxygruppe sind. In diesem Fall sind für  $R_{13}$  und  $R_{14}$  auch Methylengruppen bevorzugt.

Bevorzugt ist ferner, daß  $B_{11}$  und  $B_{12}$  zusammen eine Oxogruppe bilden. In diesem Fall besteht die Kohlenstoffkette in  $A_1$  aus den vier Kohlenstoffatomen  $C_{11}$ ,  $C_{12}$ ,  $C_{13}$ ,  $C_{14}$ .

Bevorzugt ist ferner, daß  $B_{17}$  und  $B_{18}$  zusammen eine Oxogruppe bilden. In diesem Fall besteht die Kohlenstoffkette in  $A$  ebenfalls aus den vier Kohlenstoffatomen  $C_{11}$ ,  $C_{12}$ ,  $C_{13}$ ,  $C_{14}$ .

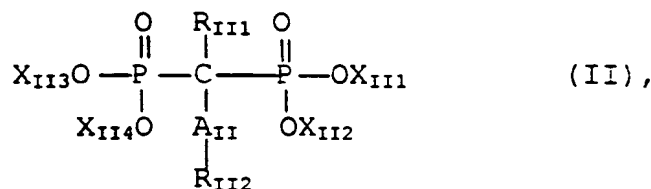
Die Kohlenstoffkette besteht bevorzugt aus 5 Kohlenstoffatomen  $C_{11}$ ,  $C_{12}$ ,  $C_{13}$ ,  $C_{14}$ ,  $C_{15}$ , wobei  $B_{11}$  und  $B_{12}$  zusammen eine Oxogruppe bilden und mindestens ein Substituent von  $B_{19}$  oder  $B_{110}$  eine Hydroxylgruppe ist oder  $B_{19}$  und  $B_{110}$  zusammen ebenfalls eine Oxogruppe bilden.

Es sind auch Stoffe geeignet, in denen anstelle der Phosphonsäure- oder Phosphohinsäure- oder Phosphinoylgruppe die Sulfongruppe oder Sulfonylgruppe steht:



## II. Kombinationspräparate von Fettstoffwechselhemmern mit Bisphosphonsäurederivaten

Als Bisphosphonsäuren und deren Derivate werden solche der allgemeinen Formel



eingesetzt, worin

$\text{X}_{\text{II}1}$ ,  $\text{X}_{\text{II}2}$ ,  $\text{X}_{\text{II}3}$ ,  $\text{X}_{\text{II}4}$ , die gleich oder verschieden sein können, aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Metallen der 1., 2. und 3. Hauptgruppe des periodischen Systems, wie Na, K, Ca, Mg, Al sowie substituiertem und unsubstituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht,

$\text{A}_{\text{II}}$ , das auch wegfallen kann, aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkylen, Alkenylen und Hydroxyalkylen besteht,

$\text{R}_{\text{II}1}$ ,  $\text{R}_{\text{II}2}$ , die gleich oder verschieden sein können, aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, OH,  $-\text{NH}_2$ , substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest und  $-\text{SR}_{\text{II}3}$ , Cl und  $-\text{NR}_{\text{II}3}\text{R}_{\text{II}4}$  besteht, worin

$\text{R}_{\text{II}3}$ ,  $\text{R}_{\text{II}4}$ , die gleich oder verschieden sein können, aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, OH, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl und substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht, und

deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Ester sowie Salze der Ester oder Verbindungen, die bei Applikation die zu verabreichenden Verbindungen als Stoffwechsel- oder Abbauprodukte bilden.

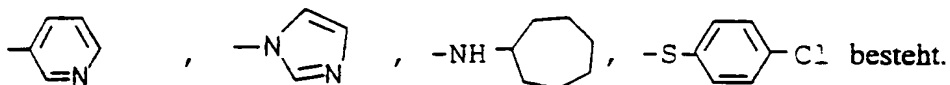
Besonders bevorzugt sind Bisphosphonsäurederivate der Formel II, in denen  $\text{X}_{\text{II}1}$ ,  $\text{X}_{\text{II}2}$ ,  $\text{X}_{\text{II}3}$ ,  $\text{X}_{\text{II}4}$ , die gleich oder verschieden sein können, aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, den Metallen der 1., 2. oder 3. Hauptgruppe des periodischen Systems, wie Na, K, substituiertem und unsubstituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ablei-

ten, besteht,

$A_{II}$ , das auch wegfallen kann, aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl,  $(CH_2)_0$ , insbesondere  $(CH_2)_{1-5}$  und Amidino besteht,

$R_{II1}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, OH,  $NH_2$ ,  $-CH_3$  besteht, und

$R_{II2}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus  $-NH_2$ ,  $-N \begin{array}{l} \diagup CH_3 \\ \diagdown (CH_2)_4CH_3 \end{array}$ ,



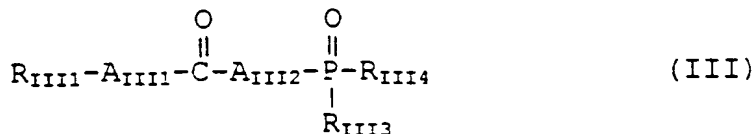
Besonders bevorzugt sind die Bisphosphonate, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Amino-hydroxy-methyliden-bisphosphonsäure, 2-Amino-1-hydroxyethyliden-1,1-bisphosphonsäure, 3-Amino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonsäure, 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonsäure, 6-Amino-1-hydroxyhexyliden-1,1-bisphosphonsäure, Amidinomethylen-bis-phosphonsäure, 3-Methylpentylamino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonsäure, 2-(3-Pyridinyl)-1-hydroxyethyliden-bisphosphonsäure, 1-Hydroxy-2-(imidazol-1-yl)-ethyliden-1,1-bisphosphonsäure, Cycloheptylaminomethylendiphosphonsäure, 4-Chlorphenyl-thiomethylen-1,1-bisphosphonsäure sowie deren Derivaten besteht.

Wenn die antiinfektiös wirkende Verbindung ein Bisphosphonsäurederivat ist, ist der Fettstoffwechselhemmer kein Bisphosphonsäurederivat.

### III. Kombinationspräparate von Fettstoffwechselhemmern mit phosphororganischen Verbindungen, die eine Ketogruppe aufweisen

Diese Verbindungen werden ausführlich in der deutschen Patentschrift DE-A-198 31 637.2 beschrieben.

Diese erfindungsgemäßen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel (III):



$R_{III1}$  wird aus der Gruppe ausgewählt, die aus H, einem substituierten und unsubstituierten Acyl, einem substituierten und unsubstituierten Alkyl, einem substituierten und unsubstituierten Hydroxyalkyl, einem substituierten und unsubstituierten Alkenyl, einem substituierten und unsubstituierten Alkynyl, einem substituierten und unsubstituierten Aryl, einem substitu-

ierten und unsubstituierten Cycloalkyl, einem substituierten und unsubstituierten Aralkyl, einem substituierten und unsubstituierten heterocyclischen Rest, Halogen und  $OX_{III1}$  besteht, wobei  $X_{III1}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, einem substituierten und unsubstituierten Acyl, einem substituierten und unsubstituierten Alkyl, einem substituierten und unsubstituierten Hydroxyalkyl, einem substituierten und unsubstituierten Alkenyl, einem substituierten und unsubstituierten Alkynyl, einem substituierten und unsubstituierten Aryl, einem substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl, einem substituierten und unsubstituierten Aralkyl, einem Silyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen besteht,

$R_{III4}$  und  $R_{III3}$  können gleich oder verschieden sein und sind aus der Gruppe ausgewählt, die aus Wasserstoff, einem substituierten und unsubstituierten Acyl, einem substituierten und unsubstituierten Alkyl, einem substituierten und unsubstituierten Hydroxyalkyl, einem substituierten und unsubstituierten Alkenyl, einem substituierten und unsubstituierten Alkynyl, einem substituierten und unsubstituierten Aryl, einem substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl, einem substituierten und unsubstituierten Aralkyl, einem substituierten und unsubstituierten heterocyclischen Rest, Halogen und  $OX_{III4}$  und  $OX_{III3}$  besteht,

wobei  $X_{III4}$  und  $X_{III3}$  aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, einem Silyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, und

$A_{III1}$  und  $A_{III2}$ , von denen eines oder auch beide wegfallen können, sind gleich oder verschieden und stehen für einen Alkylrest, Alkenylrest, einen Oxo-Rest, einen Hydroxyrest oder Oxo-hydroxyalkylrest, wobei  $A_{III2}$  bevorzugt wegfällt.

Die Erfindung beinhaltet ebenfalls die pharmazeutisch akzeptablen Salze, Amide, Ester und Salze der Ester.

Die Phosphonsäurederivate der vorliegenden Erfindung erweisen sich als besonders geeignet. In diesem Fall stehen für  $R_{III4}$   $OX_{III4}$  und für  $R_{III3}$   $OX_{III3}$ , wobei  $R_{III1}$ ,  $X_{III4}$ ,  $X_{III3}$ ,  $A_{III1}$  und  $A_{III2}$  dieselbe Bedeutung wie in Formel (III) haben.

Besonders bevorzugte Phosphonsäurederivate sind Chlor-acetylphosphonsäure (Fosfonochlorin), Phosphonoameisensäure (Foscarnet), Phosphonoessigsäure, N,N-Dimethyl(1-hydroxy-2-oxo-2-methoxy-ethyl)-phosphonamid und 2-Hydroxy-2-hydroxy-methyl-3-oxo-

butylphosphonsäure (Phosphonothrixin) und Ammonium-ethylcarbamoylphosphonat (Fosamin-ammonium).

#### IV. Kombinationspräparate von Fettstoffwechselhemmern mit phosphororganischen Verbindungen, die mindestens eine Ethergruppe oder eine Ketogruppe aufweisen

Diese erfindungsgemäßen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel (IV):



in der  $\text{R}_{\text{IV}1}$  und  $\text{R}_{\text{IV}2}$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen,  $\text{OX}_{\text{IV}1}$  und  $\text{OX}_{\text{IV}2}$  besteht,

wobei  $\text{X}_{\text{IV}1}$  und  $\text{X}_{\text{IV}2}$  gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht,  $\text{B}_{\text{IV}}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus der Ethergruppe (IVA)



besteht, wobei  $\text{A}_{\text{IV}1}$  und  $\text{A}_{\text{IV}2}$ , von denen  $\text{A}_{\text{IV}2}$  auch wegfallen kann, gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Alkylrest, Alkenylrest und Hydroxyalkylrest besteht.

der Ketogruppe (IVB)



wobei  $\text{A}_{\text{IV}3}$  und  $\text{A}_{\text{IV}4}$ , von denen eines oder auch beide auch wegfallen können, gleich oder verschieden sind, aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Alkylrest, Alkenylrest und



Hydroxyalkylenrest besteht,

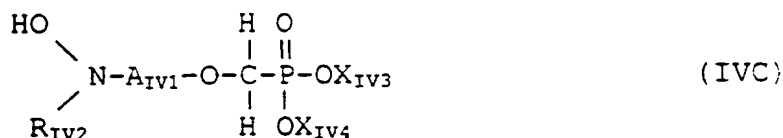
und 5- und 6-gliedrige cyclische, insbesondere heterocyclischen Verbindungen, die außer Kohlenstoff mindestens ein Heteroatom als Ringglied enthalten, wobei das Heteroatom aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Sauerstoff und Stickstoff besteht,

$R_{IV3}$  und  $R_{IV4}$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen,  $OX_{IV3}$  oder  $OX_{IV4}$  besteht,

wobei  $X_{IV3}$  oder  $X_{IV4}$  gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht,

und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Amide und Salze der Ester.

Insbesondere sind die Verbindungen bevorzugt, die der Formel (IVC)



entsprechen, wobei

$R_{IV2}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Acetyl und Formyl besteht,

$A_{IV1}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Methylen, Ethylen, Ethenylen, Hydroxyethylen, 2-Hydroxypropylen besteht, und

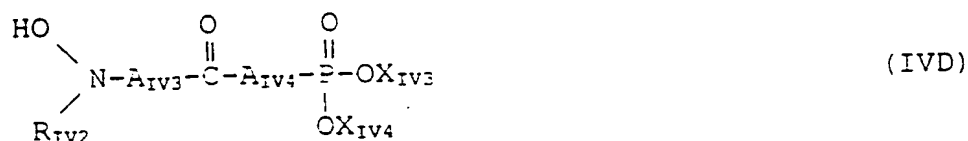
$X_{IV3}$  und  $X_{IV4}$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Natrium, Kalium, Methyl, Ethyl besteht.

Bevorzugt besteht die Kette  $-\text{A}_{IV1}-\text{O}-\text{C}(\text{ZY})-$  aus einem Sauerstoffatom und zwei oder drei

Kohlenstoffatomen (Substituenten nicht eingerechnet), besonders bevorzugt zwei Kohlenstoffatome.

Von den Etherverbindungen sind die Verbindungen die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus ((N-Formyl-N-hydroxylamino)-methoxy)-methylphosphonsäuredinatriumsalz, ((N-Acetyl-N-hydroxylamino)-methoxy)-methylphosphonsäure-dinatriumsalz, (2-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-ethenoxy)-methylphosphonsäuredinatriumsalz, (2-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-ethenoxy)-methylphosphonsäuredinatriumsalz, (3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-2-hydroxypropoxy)-methylphosphonsäuredinatriumsalz, (3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-2-hydroxypropoxy)-methylphosphonsäure-dinatriumsalz besteht, besonders bevorzugt.

Ferner sind die Verbindungen bevorzugt, die der Formel (IVD)



entsprechen, wobei  $\text{R}_{\text{IV}2}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Acetyl und Formyl besteht,  $\text{A}_{\text{IV}3}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Methylen, Ethylen, Ethenylen, Hydroxymethylen, Hydroxyethylen und 2-Hydroxypropylen besteht,  $\text{A}_{\text{IV}4}$  wegfällt oder Methylen ist, und  $\text{X}_{\text{IV}3}$  und  $\text{X}_{\text{IV}4}$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, insbesondere Natrium, Kalium, und Methyl, Ethyl besteht.

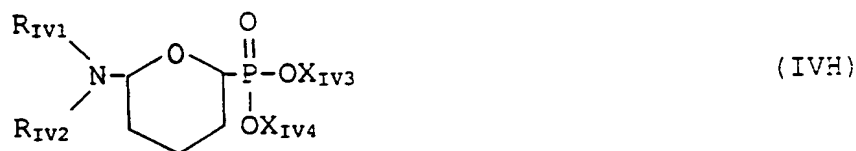
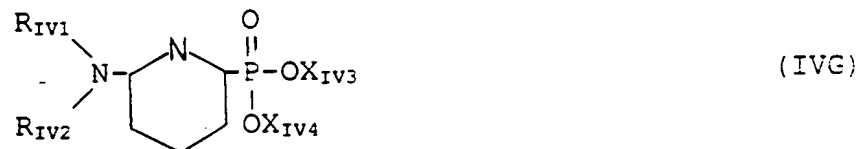
Bevorzugt besteht die Kette  $-\text{A}_{\text{IV}1}-\text{CO}-\text{A}_{\text{IV}2}-$  aus zwei bis vier Kohlenstoffatomen (Substituenten nicht eingerechnet), besonders bevorzugt aus drei Kohlenstoffatomen.

Von diesen Verbindungen erweisen sich 2-(N-Formyl-N-hydroxyl-amino)-1-oxoethylphosphonsäuredinatriumsalz, 2-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-1-oxoethylphosphonsäuredinatriumsalz, 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-1-oxopropylphosphonsäuredinatriumsalz, 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-1-oxopropylphosphonsäuredinatriumsalz, 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-1-oxo-2-propenylphosphonsäuredinatriumsalz, 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-1-oxo-2-propenylphosphonsäuredinatriumsalz, 4-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-1-oxo-3-hydroxybutylphosphonsäuredinatriumsalz, 4-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-1-oxo-3-hydroxybutylphosphonsäuredinatriumsalz, 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-2-oxopropylphosphonsäuredinatriumsalz, 3-(N-Acetyl-N-hydroxyl-amino)-2-oxopropylphosphonsäuredinatriumsalz, 4-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-3-oxo-2-hydroxy-2-methylbutylphosphonsäuredinatriumsalz, 4-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-3-oxo-2-hydroxy-2-methylpropylphosphonsäuredinatriumsalz, 4-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-3-oxo-2-

hydroxyl-2-(hydroxymethyl)-butyl-phosphonsäuredinatriumsalz, 4-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-3-oxo-2-hydroxyl-2-(hydroxymethyl)-propylphosphonsäuredinatrium-salz als besonders bevorzugt.

Bei den cyclischen Verbindungen können die Aminogruppe und das Phosphoratom an beliebige C-Atome des Ringes gebunden sein. Es sind jedoch Verbindungen bevorzugt, in denen sie an zwei C-Atome gebunden sind, die nur durch ein weiteres Atom getrennt sind. Bei den heterocyclischen Verbindungen sind die beiden Kohlenstoffatome bevorzugt durch ein Heteroatom voneinander getrennt.

Besonders bevorzugt sind die folgenden Verbindungen:

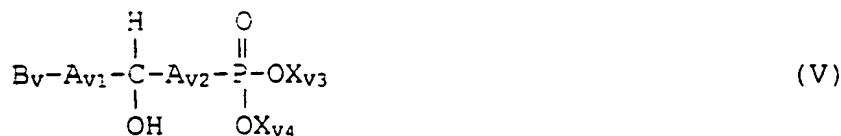


Es sind auch Stoffe geeignet, in denen anstelle der Phosphonsäure oder Phosphohinsäure- oder Phosphinoylgruppe die Sulfongruppe oder Sulfonylgruppe steht:



# V. Kombinationspräparate von Fettstoffwechselhemmern mit phosphororganischen Verbindungen, die mindestens eine Hydroxygruppe aufweisen

Die erfindungsgemäßen Phosphonsäurederivate entsprechen der allgemeinen Formel (V):



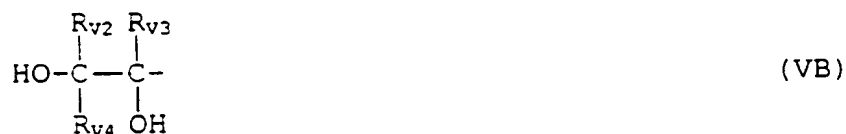
wobei  $\text{A}_{V1}$  und  $\text{A}_{V2}$ , von denen beide oder eines auch wegfallen kann, gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die einen Alkylrest, einen Alkenylrest und einen Hydroxyalkylrest enthält, und vorzugsweise die Kohlenstoffkette  $-\text{A}_{V1}-\text{CHOH}-\text{A}_{V2}-$  aus 2 bis 5 Kohlenstoffatomen besteht, besonders bevorzugt aus 3-4 Kohlenstoffatomen besteht.

$\text{B}_V$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Rest der Formel (VA)



wobei  $\text{R}_{V1}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, OH, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest und Halogen besteht.

aus einem Rest der Formel (VB)



wobei  $\text{R}_{V2}$ ,  $\text{R}_{V3}$  und  $\text{R}_{V4}$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen besteht,

und einem Rest der Formel (VC)



ausgewählt ist,

wobei  $\text{R}_{V5}$ ,  $\text{R}_{V6}$  und  $\text{R}_{V7}$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, OH, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen besteht,

besteht,

wobei  $\text{X}_{V3}$  oder  $\text{X}_{V4}$  gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxylalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Amide und Salze der Ester.

Vorzugsweise ist  $\text{R}_{V1}$  in Formel (VA) eine Methylgruppe.

Vorzugsweise sind in Formel (VB)  $\text{R}_{V2}$  und  $\text{R}_{V4}$  Wasserstoff und  $\text{R}_{V3}$  eine Methylgruppe.

Vorzugsweise sind in Formel (VC)  $\text{R}_{V5}$  eine Methylgruppe,  $\text{R}_{V6}$  aus der Gruppe ausgewählt, die aus H, OH und Methyl besteht, und  $\text{R}_{V7}$  eine Hydroxygruppe.

Insbesondere sind die Verbindungen bevorzugt, die der Formel

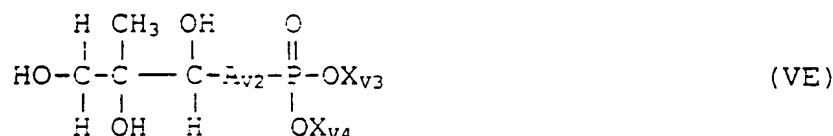


entsprechen, wobei

$A_{V2}$  ein unverzweigtes Hydroxyalkylen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist und  $X_{V3}$  und  $X_{V4}$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, insbesondere Natrium, Kalium, und Methyl, Ethyl besteht.

Von diesen Verbindungen erweisen sich 3,4-Dihydroxy-5-oxo-hexylphosphonsäuredinatriumsalz, 1,2,3,4-Tetrahydroxy-5-oxo-hexylphosphonsäuredinatriumsalz, 2,3,4-Trihydroxy-5-oxo-hexylphosphonsäuredinatriumsalz, 1,2,3-Trihydroxy-4-oxo-pentylphosphonsäuredinatriumsalz und 2,3-Dihydroxy-4-oxopentylphosphonsäuredinatriumsalz als besonders bevorzugt.

Insbesondere sind ebenfalls die Verbindungen bevorzugt, die der Formel



entsprechen, wobei

$A_{V2}$  ein unverzweigtes Hydroxyalkylen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist und  $X_{V3}$  und  $X_{V4}$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, insbesondere Natrium, Kalium, Methyl und Ethyl besteht.

Von diesen Verbindungen erweisen sich 3,4,5-Trihydroxy-4-methyl-pentylphosphonsäuredinatriumsalz, 2,3,4,5-Tetrahydroxy-4-methyl-pentylphosphonsäuredinatriumsalz, 1,3,4,5-Tetrahydroxy-4-methyl-pentylphosphonsäuredinatriumsalz, 1,2,3,4,5-Pentahydroxy-4-methyl-pentylphosphonsäuredinatriumsalz als besonders bevorzugt.

Insbesondere sind ebenfalls die Verbindungen bevorzugt, die der Formel



entsprechen, wobei  $A_{V2}$  ein unverzweigtes Hydroxyalkylen oder ein unverzweigtes Alkylen ist und aus 1 bis 3 Kohlenstoffatomen besteht und

$X_{V3}$  und  $X_{V4}$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Was-

serstoff, einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, insbesondere Natrium, Kalium, und Methyl, Ethyl besteht.

Von diesen Verbindungen erweisen sich 3,4-Dihydroxy-4-methyl-5-oxo-pentylphosphonsäuredinatriumsalz, 2,3,4-Trihydroxy-4-methyl-5-oxo-pentylphosphonsäuredinatriumsalz, 1,2,3-Tri-hydroxy-4-methyl-5-oxo-pentylphosphonsäuredinatriumsalz, 2-Monohydroxy-3-methyl-4-oxo-butylphosphonsäuredinatriumsalz, 1,2-Dihydroxy-3-methyl-4-oxo-butylphosphonsäuredinatriumsalz als besonders bevorzugt.

#### **VI. Kombinationspräparat von Fettstoffwechselhemmern mit phosphororganischen oder schwefelorganischen Verbindungen, die eine Amin- oder Imingruppe aufweisen**

Die erfindungsgemäßen phosphororganischen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel (VI):



wobei  $\text{R}_{\text{VI}3}$  und  $\text{R}_{\text{VI}4}$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen,  $\text{OX}_{\text{VI}3}$  oder  $\text{OX}_{\text{VI}4}$  besteht,

wobei  $\text{X}_{\text{VI}3}$  oder  $\text{X}_{\text{VI}4}$  gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht,

und  $\text{Bv}_1$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus der Gruppe (VIA)



und der Gruppe (VIB)



besteht,

wobei  $A_{VI}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Alkylenaminrest, einem Alkenylenaminrest, einem Hydroxyalkylenaminrest, einem Alkyleniminrest, einem Alkenyleniminrest und einem Hydroxyalkyleniminrest besteht, wobei sich das Stickstoffatom in der Kette befindet, die das Phosphoratom mit dem Stickstoffatom der Gruppe



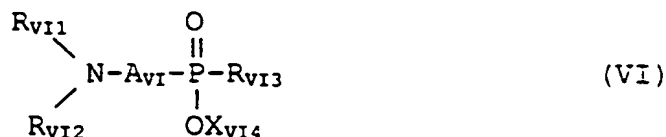
in der  $R_{VI1}$  und  $R_{VI2}$  in Gruppe (VIA) gleich oder verschieden sind und  $R_{VI1}$  und  $R_{VI2}$  für die Gruppe (VIA) und  $R_{VII}$  für die Gruppe (VIB) aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen,  $OX_{VI1}$  und  $OX_{VI2}$  besteht,

wobei  $X_{VI1}$  und  $X_{VI2}$  gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht, und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Amide und Salze der Ester.

Bevorzugt ist  $A_{VI}$  eine Aminogruppe, in der das Stickstoffatom nicht endständig vorliegt. Bevorzugt verbindet  $A_{VI}$  das Stickstoff und das Phosphoratom mit drei Atomen (ohne Substituenten).



Insbesondere sind die Verbindungen bevorzugt, die der Formel (VI)



entsprechen, wobei

$\text{R}_{\text{VI}1}$ ,  $\text{R}_{\text{VI}2}$ ,  $\text{R}_{\text{VI}3}$  und  $\text{X}_{\text{VI}4}$  wie für Formel (VI) definiert sind, und  $\text{A}_{\text{VI}}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus C-N-C, C=N-C, C-N=C besteht, wobei die Kohlenstoffatome mit einer Hydroxy- oder Alkylgruppe mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen substituiert sein können.

Besonders bevorzugt sind  $\text{R}_{\text{VI}1}$  eine Hydroxygruppe,  $\text{R}_{\text{VI}2}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Acetyl und Formyl besteht,  $\text{R}_{\text{VI}3}$  aus der Gruppe ausgewählt, die aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Hexadecanyl, Octadecanyl und  $\text{OX}_{\text{VI}3}$  besteht, und  $\text{X}_{\text{VI}3}$  und  $\text{X}_{\text{VI}4}$  aus der Gruppe ausgewählt, die aus Wasserstoff, Natrium, Kalium, Methyl, Ethyl, Hexadecanyl und Octadecanyl besteht, und können, soweit sie beide vorliegen, gleich oder verschieden sein.

Ferner sind die Verbindungen bevorzugt, die der Formel (VID)



entsprechen, wobei

$\text{R}_{\text{VI}1}$ ,  $\text{R}_{\text{VI}2}$ ,  $\text{R}_{\text{VI}3}$  und  $\text{X}_{\text{VI}4}$  wie für Formel (I) definiert sind, und A aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus C-N-C, C=N-C, C-N=C besteht, wobei die Kohlenstoffatome mit einer Hydroxy- oder Alkylgruppe mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen substituiert sein können.

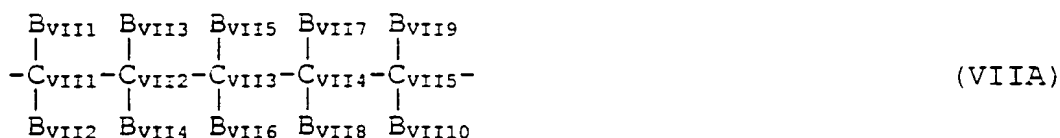
Besonders bevorzugt ist  $\text{R}_{\text{VI}1}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Acetyl und Formyl besteht, und  $\text{R}_{\text{VI}3}$  ist aus der Gruppe ausgewählt, die aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Hexadecanyl, Octadecanyl und  $\text{OX}_{\text{VI}3}$  besteht, und  $\text{X}_{\text{VI}3}$  und  $\text{X}_{\text{VI}4}$  sind aus der Gruppe ausgewählt, die aus Wasserstoff, Natrium, Kalium, Methyl, Ethyl, Hexadecanyl und Octadecanyl besteht, und können, soweit sie beide vorliegen, gleich oder verschieden sein.

## VII. Kombinationspräparat von Fettstoffwechselhemmern mit phosphororganischen Verbindungen, die einen Stickstoff-Heterocyclus aufweisen

Die erfindungsgemäß verwendeten phosphororganischen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel (VII):



in der  $\text{A}_{\text{VII}}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem ( $\text{C}_{1-9}$ )-Alkylrest, der ein oder mehrere Doppelbindungen aufweisen kann und mit Hydroxy-, Halogen-, Amino-, Oxogruppen mit verzweigten oder unverzweigten  $\text{C}_{1-9}$ -Alkylgruppen und  $\text{C}_{2-9}$ -Alkenylgruppen substituiert sein kann, wobei die  $\text{C}_{1-9}$ -Alkylgruppen und  $\text{C}_{2-9}$ -Alkenylgruppen mit Wasserstoff-, Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein können. -C-O-C- und -C-N-C- besteht, wobei die Kohlenstoffatome von -C-O-C- und -C-N-C- mit einem Alkyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen oder Hydroxygruppen substituiert sein können, oder in der  $\text{A}_{\text{VII}}$  der folgenden Formel (VIIA) entspricht:



wobei ein oder mehrere der Kohlenstoffatome, ausgewählt aus der Gruppe  $\text{C}_{\text{VII3}}$ ,  $\text{C}_{\text{VII4}}$ ,  $\text{C}_{\text{VII5}}$ , mitsamt ihren Substituenten auch wegfallen können, und mindestens ein vorliegender Substituent von  $\text{B}_{\text{VII1}}$  bis  $\text{B}_{\text{VII10}}$  eine  $\text{C}_{3-8}$ -Cycloalkyl-( $\text{C}_{0-9}$ )-alkylgruppe ist, wobei sowohl die  $\text{C}_{3-8}$ -Cycloalkylgruppe als auch die  $\text{C}_{0-9}$ -Alkylgruppe ein oder mehrere Doppelbindungen aufweisen können und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppe durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können, und wobei sowohl die Cycloalkylgruppe als auch die Alkylgruppe mit Hydroxy-, Halogen-, Amino-, Oxogruppen mit verzweigten oder unverzweigten  $\text{C}_{1-9}$ -Alkylgruppen und  $\text{C}_{2-9}$ -Alkenylgruppen substituiert sein können, wobei die  $\text{C}_{1-9}$ -Alkylgruppen und  $\text{C}_{2-9}$ -Alkenylgruppen mit Wasserstoff-, Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein können, und die restlichen vorliegenden Substituenten  $\text{B}_{\text{VII1}}$  bis  $\text{B}_{\text{VII10}}$  aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxy-, Halogen-, Aminogruppen,  $\text{C}_{1-26}$ -Alkylresten,  $\text{C}_{1-26}$ -Alkoxyresten,  $\text{C}_{1-26}$ -Alkoxy- $\text{C}_{1-26}$ -Alkylresten besteht oder beide Substituenten eines C-Atoms zusammen eine Oxogruppe bilden, wobei jeder  $\text{C}_{1-26}$ -Alkylrest und jeder  $\text{C}_{1-26}$ -Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppelbindungen ungesättigt sein kann und mit Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein kann,

in der  $\text{R}_{\text{VII1}}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus 5- und 6-gliedrigen Heterocyclen mit ein oder zwei Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatomen im Ring besteht, wobei der Heterocyclenring gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und mit Hydroxy-, Halogen-, Amino-, Oxogruppen und mit verzweigten oder unver-

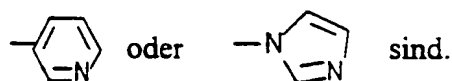
zweigten C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppen und C<sub>2-9</sub>-Alkenylgruppen substituiert sein kann, wobei die C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppen und C<sub>2-9</sub>-Alkenylgruppen gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein können und mit Wasserstoff-, Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein können,

in der R<sub>VII3</sub> und R<sub>VII4</sub> gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1-26</sub>-alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen, OX<sub>VII3</sub> und OX<sub>VII4</sub> besteht,

wobei X<sub>VII3</sub> und X<sub>VII4</sub> gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy-C<sub>1-26</sub>-alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Amide und Salze der Ester.

Kommen zwei Heteroatome in dem Heterocyclus R<sub>VIII</sub> vor, so können sie natürlich auch gemischt auftreten, z.B. ein Sauerstoffatom und ein Stickstoffatom.

Bevorzugt ist R<sub>VIII</sub> ein Heterocyclus mit Stickstoffatomen, wobei substituiertes oder unsubstituiertes Pyridin, substituiertes oder unsubstituiertes Pyrimidin, substituiertes oder unsubstituiertes Pyrrol und substituiertes oder unsubstituiertes Pyrazol besonders bevorzugt sind und ganz besonders bevorzugt



Bevorzugt entspricht die phosphororganische Verbindung der Formel (VIIC)



23

wobei  $R_{VII3}$  bevorzugt Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder ein Amidrest ist und  $X_{VII4}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Natrium, Kalium, Methyl, Ethyl besteht,

und besonders bevorzugt der Formel (VIID)



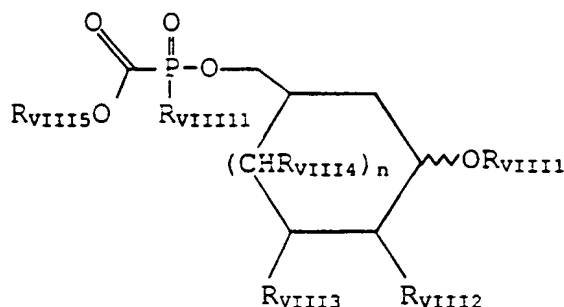
Es sind auch Stoffe geeignet, in denen anstelle der Phosphonsäure oder Phosphohinsäure- oder Phosphinoylgruppe die Sulfongruppe oder Sulfonylgruppe steht:



### VIII. Kombinationspräparat von Fettstoffwechselhemmern mit Phosphonoameisensäurederivaten

Die Verbindungen sind in der WO 98/16537 beschrieben.

Die erfindungsgemäß verwendeten phosphororganischen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel (VIII):



wobei die gezackte Linie eine Bindung wiedergibt, die entweder  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Konfiguration hat,  $n$  0 oder 1 ist,

in der  $R_{VII11}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkyl, Hydroxy- $C_{1-26}$ -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkynyl, substituiertem

und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen und  $\text{OX}_{\text{VIII1}}$  besteht,

wobei  $\text{X}_{\text{VIII1}}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem  $\text{C}_{1-26}$ -Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy- $\text{C}_{1-26}$ -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem  $\text{C}_{1-26}$ -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem  $\text{C}_{1-26}$ -Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylen-diamin oder Aminosäuren ableiten, besteht,

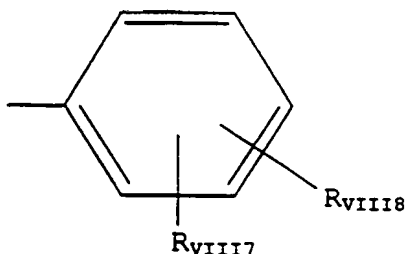
$\text{R}_{\text{VIII1}}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus  $\text{C}_{1-24}$ -Alkylresten,

$\text{C}_{2-24}$ -Alkenylresten,  $\text{C}_{2-24}$ -Alkapolyenylresten, die 2 bis 6 Doppelbindungen enthalten,  $\text{C}_{2-24}$ -Alkynylresten,  $\text{C}_{3-8}$ -Cycloalkylresten,  $\text{C}_{3-8}$ -Cycloalkyl- $\text{C}_{1-24}$ -alkylresten und  $\text{C}_{1-12}$ -Alkoxy- $\text{C}_{1-12}$ -alkylresten besteht,

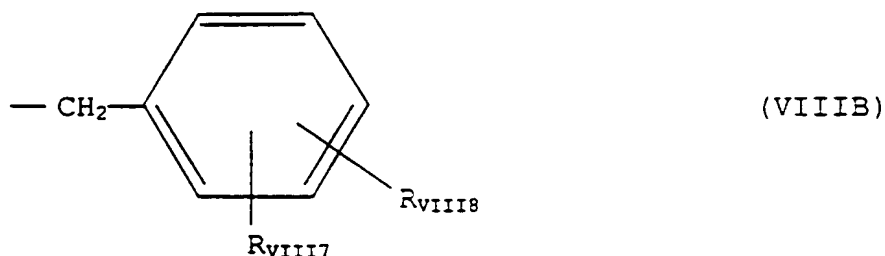
$\text{R}_{\text{VIII2}}$ ,  $\text{R}_{\text{VIII3}}$  und  $\text{R}_{\text{VIII4}}$  jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff-, Halogen-, Amino-, Acetyl-amino-, Azido- und  $\text{XR}_{\text{VIII6}}$ -Gruppen besteht, wobei X O oder S ist und  $\text{R}_{\text{VIII6}}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Wasserstoffrest, verzweigten oder unverzweigten  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylresten und  $\text{C}_{2-4}$ -Alkenylresten besteht, wobei sowohl die  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylreste als auch der  $\text{C}_{2-4}$ -Alkenylreste wahlweise mit Wasserstoff-, Amino-, Halogen- oder Oxogruppen substituiert sein können, oder

$\text{R}_{\text{VIII2}}$ ,  $\text{R}_{\text{VIII3}}$  und  $\text{R}_{\text{VIII4}}$  zusammen mit der jeweiligen geminalen Wasserstoffgruppe für eine Oxogruppe stehen,

$\text{R}_{\text{VIII5}}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff,  $\text{C}_{1-24}$ -Alkylgruppen,  $\text{C}_{3-8}$ -Cycloalkylgruppen,  $\text{Ar}(\text{C}_{1-24}\text{-alkyl})$ gruppen, Arylgruppen, Acylgruppen, heterocyclischen Resten, Halogen besteht, wobei alle Reste verzweigt oder unverzweigt sein können und wahlweise mit Hydroxy-, Amino-, Halogen- oder Oxogruppen substituiert sein können und 2-6 Doppel- und Dreifachbindungen enthalten können oder  $\text{R}_{\text{VIII5}}$  ein Phenylrest der Formel VIIIA oder XIIB ist,



(VIIIA)



wobei  $R_{VIII7}$  und  $R_{VIII8}$  gleich oder verschieden sind und an zwei beliebigen Positionen an den Phenylring gebunden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff-, Halogen-,  $C_{1-4}$ -Alkylresten,  $C_{1-4}$ -Alkoxyresten, Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyrylresten, Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryloxyresten,  $C_{2-5}$ -Alkoxycarbonylresten besteht, die alle verzweigt oder unverzweigt sein können, oder  $R_7$  und  $R_{VIII8}$  können zusammen eine unverzweigte gesättigte Alkylenkette mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen bilden, die an benachbarte Positionen gebunden ist, z.B. die 2,3-Positionen oder die 3,4-Positionen des Phenylrings, oder  $R_7$  und  $R_8$  bilden zusammen einen Methylendioxyrest, einen 1,1-Ethylendioxyrest oder einen 1,2-Ethylendioxyrest, die an die 2,3- oder 3,4-Positionen des Phenylrings gebunden sind, oder

$R_{VIII5}$  ist ausgewählt aus der Gruppe, die aus  $R_{VIII9}COOCHR_{VIII10}$ - und  $R_{VIII9}OCOOCHR_{VIII10}$ - besteht,

wobei  $R_{VIII9}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus  $C_{1-6}$ -Alkylresten,  $C_{2-6}$ -Alkenylresten,  $C_{2-6}$ -Alkynylresten,  $C_{3-8}$ -Cycloalkylresten,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl- $C_{1-6}$ -alkylresten und  $C_{1-6}$ -Alkoxy- $C_{1-6}$ -alkylresten besteht, wobei alle Reste verzweigt oder unverzweigt sein können und wahlweise mit Hydroxy-, Amino-, Halogen- oder Oxogruppen substituiert sein können, und

$R_{10}$  ein verzweigter oder unverzweigter  $C_{1-4}$ -Alkylrest ist,

und wobei die Konfigurationen der Substituenten  $R_{VIII2}$ ,  $R_{VIII3}$ ,  $R_{VIII4}$  und

$R_{VIII5}OOCPO(OH)OCH_2$ - in (VIII) unabhängig aus D-Glucosyl-, L-Glucosyl-, D-Galactosyl-, L-Galactosyl-, D-Mannosyl-, L-Mannosyl-, D-Talose-, L-Talose-, D-Allose-, L-Allose-, D-Altriosyl-, L-Altriosyl-, D-Gulonsyl-, L-Gulonsyl-, D-Idosyl-, L-Idosyl- sind, wenn  $n = 1$  ist oder die Konfigurationen der Substituenten  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_5OOCPO(OH)OCH_2$ - in I unabhängig D-Ribosyl-, L-Ribosyl-, D-Arabinosyl-, L-Arabinosyl-, D-Xylosyl-, L-Xylosyl-, D-Lyxosyl- oder L-Lyxosyl- sind, wenn  $n = 0$  ist.

Bevorzugt ist die Konfiguration der glykosidischen Bindung der erfindungsgemäßen Verbindungen  $\alpha$ .

Bevorzugte Verbindungen der Formel (VIII) sind jene, in denen  $R_{VIII1}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus  $C_{9-24}$ -Alkylresten,  $C_{9-24}$ -Alkenylresten,  $C_{9-24}$ -Alkapolyenylresten, die 2 bis 6 Doppelbindungen enthalten,  $C_{9-24}$ -Alkynylresten,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl- $C_{6-24}$ -Alkylresten und  $C_{1-12}$ -Alkoxy- $C_{8-12}$ -Alkylresten besteht, die jeweils wahlweise verzweigt oder unverzweigt sein

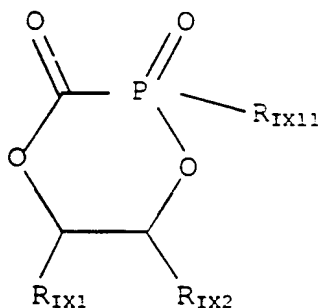
können und mit Wasserstoff-, Amino-, Halogen- oder Oxoresten substituiert sein können.

Insbesondere ist die Verwendung jener Verbindungen bevorzugt, in denen  $R_{VIII1}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem *n*-Tetradecylrest, *n*-Octadecyl-1-ylrest, einem *trans*-9-Octadecenylrest und einem *cis*-9-Octadecen-1-rest besteht. Bevorzugt sind  $R_{VIII2}$ ,  $R_{VIII3}$ ,  $R_{VIII4}$  jeweils eine Hydroxygruppe. Bevorzugt ist  $R_{VIII5}$  ein Wasserstoff, eine Formylgruppe oder eine Acetylgruppe. Außerdem ist *n* bevorzugt 1 und die Konfiguration der Substituenten  $R_{VIII2}$ ,  $R_{VIII3}$ ,  $R_{VIII4}$  und  $R_{VIII5}OOCPO(OH)OCH_2$ - D-Gluco.

Bevorzugt steht  $R_{VIII1}$  für  $OX_{VIII11}$  mit  $X_{VIII11}$  = Wasserstoff.

### IX. Kombinationspräparat von Fettstoffwechselhemmern mit heterocyclischen Phosphonoameisensäurederivaten

Die erfindungsgemäßen phosphororganischen Verbindungen sind in WO98/16537 beschrieben und entsprechen der Formel (IX)



(IX)

wobei  $R_{IX11}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkyl, Hydroxy- $C_{1-26}$ -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen und  $OX_{IX11}$  besteht,

wobei  $X_{IX11}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy- $C_{1-26}$ -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylen-diamin oder Aminosäuren ableiten, besteht,

wobei  $R_{IX1}$  und  $R_{IX2}$  jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus  $C_{1-24}$ -Alkylresten,  $C_{3-8}$ -Cycloalkylresten,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl- $C_{1-24}$ -alkylresten,  $C_{1-24}$ -Alkoxyresten,  $C_{1-24}$ -Alkylthio-resten,  $C_{1-24}$ -Alkoxy- $C_{1-24}$ -alkylresten und  $C_{1-24}$ -Alkylthio- $C_{1-24}$ -alkylresten, Acylresten, Arylresten, Aralkylresten, hetero-cyclischen Resten, Halogen und Wasserstoff besteht, und jeder  $C_{1-24}$ -Alkylrest und  $C_{1-24}$ -Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit 2 bis 6 Doppelbindungen ungesättigt sein kann und wahlweise mit Hydroxy-, Amino-, Mercapto-, Halogen-, Oxogruppen oder  $C_{1-24}$ -Alkoxyresten,  $C_{1-24}$ -Alkylcarbonyloxyresten,  $C_{1-24}$ -Alkoxy-carbonyloxyresten,  $C_{1-24}$ -Alkylthio-resten,  $C_{1-24}$ -Alkylcarbonylthio-resten,  $C_{1-24}$ -Alkylaminoresten, Di-( $C_{1-24}$ -Alkyl)aminoresten,  $C_{1-24}$ -Alkylcabonylaminoresten,  $C_{1-24}$ -Alkyl-( $C_{1-24}$ -Alkylcarbonyl)aminoresten,  $C_{1-24}$ -Alkoxy-carbonylaminoresten oder  $C_{1-24}$ -Alkyl-( $C_{1-24}$ -Alkoxy-carbonyl)aminoresten substituiert sein kann, wobei jeder Aralkylrest, heterocyclischer Rest,  $C_{1-24}$ -Alkylrest und  $C_{1-24}$ -Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit 2 bis 6 Doppelbindungen oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann, oder

wobei  $R_{IX1}$ -CH-CH- $R_{IX2}$  einen Teil eines  $C_{4-8}$ -Kohlenstoffrings bilden, der wahlweise mit Hydroxy-, Mercapto-, Amino-, Halogen-, Oxogruppen oder mit  $C_{1-24}$ -Alkylresten,  $C_{1-24}$ -Alkoxyresten,  $C_{1-24}$ -Alkylthio-resten,  $C_{1-24}$ -Alkylaminoresten, Di-( $C_{1-24}$ -Alkyl)amino-resten,  $C_{1-24}$ -Alkylcabonylresten,  $C_{1-24}$ -Alkylcarbonyloxyresten,  $C_{1-24}$ -Alkoxy-carbonylresten,  $C_{1-24}$ -Alkylcarbonylthio-resten oder  $C_{1-24}$ -Alkylcarbonylaminoresten,  $C_{1-24}$ -Alkyl-( $C_{1-24}$ -Alkylcarbonyl)-aminoresten substituiert sein kann, wobei jeder  $C_{1-24}$ -Alkylrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit 1 bis 6 Doppelbindungen ungesättigt sein kann, oder

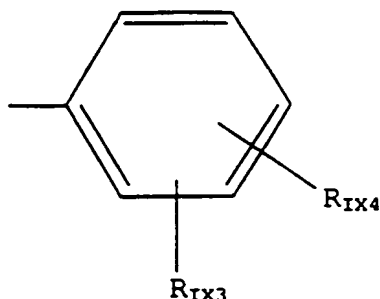
wobei  $R_{IX10}$  ein verzweigter oder unverzweigter  $C_{1-4}$ -Alkylrest ist, und

wobei  $R_{IX1}$ -CH-CH- $R_{IX2}$  einen Teil des Furanose oder Pyranoserings eines Zuckers bilden, z.B. D-Ribose, D-Arabinose, D-Xylose, D-Lyxose, D-Glucose, D-Galactose, D-Mannose, D-Talose, D-Allose, D-Altrose, D-Gulose, D-Idose oder die entsprechenden L-Isomere, wobei die Hydroxygruppen jeweils wahlweise durch Wasserstoff-, Amino-, Azido, Oxo-, Mercapto-reste oder  $C_{1-24}$ -Alkoxyreste,  $C_{1-24}$ -Alkylthio-reste,  $C_{1-24}$ -Alkylaminoreste, Di-( $C_{1-24}$ -Alkyl)aminoreste,  $C_{1-24}$ -Alkylcabonyloxyreste,  $C_{1-24}$ -Alkylcarbonylthio-reste,  $C_{1-24}$ -Alkylcarbonylaminoreste,  $C_{1-24}$ -Alkyl-( $C_{1-24}$ -Alkylcarbonyl)aminoresten substituiert sein können, wobei jeder  $C_{1-24}$ -Alkylrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit 1 bis 6 Doppelbindungen ungesättigt sein kann, und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Amide und Salze der Ester sowie ihre optischen Isomere.

$R_{IX1}$  und  $R_{IX2}$  können insbesondere jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Carboxylresten, Carboxamido-resten, Arylresten, Aryloxycarbonylresten, Aryl- $C_{1-24}$ -Alkyl-resten,  $C_{1-24}$ -Alkoxy-carbonyloxyresten,  $C_{1-24}$ -Alkylamino-carbonylresten, Di-( $C_{1-24}$ -Alkyl)-aminocarbonylresten, Aryl- $C_{1-24}$ -Alkoxy-carbonylresten, Aryl- $C_{1-24}$ -Alkylaminocarbonylresten,  $C_{1-24}$ -Alkylcabonyloxy- ( $C_{1-4}$ )alkylmethoxycarbonylresten,  $C_{1-24}$ -Alkoxy-carbonyloxymethoxycarbonylresten,  $C_{1-24}$ -Alkoxy-carbonyl-oxy-( $C_{1-4}$ -alkyl)-methoxycarbonyl besteht, wobei jeder  $C_{1-24}$ -Alkylrest verzweigt oder unverzweigt und gesät-



tigt oder mit 2 bis 6 Doppelbindungen ungesättigt sein kann, und jeder C<sub>1-4</sub>-Alkylrest und C<sub>1-24</sub>-Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder ungesättigt sein kann, und jeder Arylrest der Formel IXA



(IXA)

wobei R<sub>IX3</sub> und R<sub>IX4</sub> gleich oder verschieden sind und jeweils aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff-, Halogen-, C<sub>1-4</sub>-Alkylresten, C<sub>1-4</sub>-Alkoxyresten, Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyrylresten, Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryloxyresten, C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonylresten besteht, die alle verzweigt oder unverzweigt sein können, oder R<sub>IX3</sub> und R<sub>IX4</sub> zusammen eine unverzweigte gesättigte Alkylenkette mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen bilden, die an benachbarte Positionen des Phenylrings gebunden ist, oder R<sub>IX3</sub> und R<sub>IX4</sub> zusammen einen Methylendioxyrest, einen 1,1-Ethylidendioxyrest oder einen 1,2-Ethylendioxyrest bilden, die an benachbarte Positionen des Phenylrings gebunden sind.

Bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen, in denen R<sub>IX1</sub> und R<sub>IX2</sub> jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Hydroxygruppen, Formyl, Acetyl und Methyl besteht, wobei der Methylrest wahlweise mit einer Hydroxygruppe oder Mercaptogruppe oder mit C<sub>1-24</sub>-Alkoxyresten, C<sub>1-24</sub>-Alkylcarbonyloxyresten, C<sub>1-24</sub>-Alkylthioestern oder C<sub>1-24</sub>-Alkylcarbonylthioestern substituiert sein kann, wobei die C<sub>1-24</sub>-Alkylgruppen und die C<sub>1-24</sub>-Alkoxygruppen verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit 1 bis 6 Doppelbindungen ungesättigt sein können.

Besonders bevorzugt ist R<sub>IX1</sub> ein Methylrest, der wahlweise mit einer Hydroxygruppe oder Mercaptogruppe oder mit C<sub>1-24</sub>-Alkoxyresten, C<sub>1-24</sub>-Alkylcarbonyloxyresten, C<sub>1-24</sub>-Alkylthioestern oder C<sub>1-24</sub>-Alkylcarbonylthioestern substituiert sein kann, wobei die C<sub>1-24</sub>-Alkylgruppen und die C<sub>1-24</sub>-Alkoxygruppen verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit 1 bis 6 Doppelbindungen ungesättigt sein können, und R<sub>IX2</sub> ein Wasserstoffrest.

Besonders gute Ergebnisse werden mit Verbindungen erzielt, in denen R<sub>IX1</sub> und R<sub>IX2</sub> jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff und einem *n*-Octadecylmethylrest besteht, wobei R<sub>IX1</sub> bevorzugt ein *n*-Octadecylmethylrest und R<sub>2</sub> ein Wasserstoffrest ist. Besondere Vorteile werden erzielt, wenn die Verbindung die Konfiguration (R) hat.

Bevorzugt steht  $R_{IX11}$  für  $OX_{IX11}$  mit  $X_{IX11} = \text{Wasserstoff}$ .

### X. Kombinationspräparat von Fettstoffwechselhemmern mit Hydroxyaminooxocarbyl-derivaten

Die erfindungsgemäß verwendeten Hydroxyaminooxocarbylderivate entsprechen der allgemeinen Formel (X):



in der  $R_{X1}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-9}$ -Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy- $C_{1-9}$ -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-9}$ -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-9}$ -Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen und  $OX_{X1}$  besteht,

wobei  $X_{X1}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-9}$ -Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy- $C_{1-9}$ -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-9}$ -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-9}$ -Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht,

in der  $R_{X2}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus  $C_{1-26}$ -Alkylresten,  $C_{1-26}$ -Alkoxyresten,  $C_{1-26}$ -Alkoxy- $C_{1-26}$ -Alkyl-resten,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl- $(C_{0-26})$ -alkylresten besteht, wobei ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppe durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können, jeder  $C_{3-26}$ -Alkylrest und jeder  $C_{3-26}$ -Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und jeder  $C_{3-8}$ -Cycloalkylrest, jeder  $C_{2-26}$ -Alkylrest und jeder  $C_{2-26}$ -Alkoxyrest gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppelbindungen ungesättigt sein kann und jeder  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl-rest, jeder  $C_{1-26}$ -Alkylrest und jeder  $C_{1-26}$ -Alkoxyrest mit Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen oder mit der Carbylgruppe  $COR_{X3}$  substituiert sein können,

in der  $R_{X3}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkyl, Hydroxy- $C_{1-26}$ -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen und  $OX_{X3}$  besteht,

wobei  $X_{X3}$  aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy- $C_{1-26}$ -alkyl, substituiertem

tem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht.

Bevorzugt steht R<sub>X2</sub> für die Carbonsäuregruppe -COOH, wobei R<sub>X1</sub> eine verzweigte oder unverzweigte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe ist, besonders bevorzugt eine Isopropylgruppe, sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Amide.

Bevorzugt sind die Salze der Carbonsäuregruppe, in denen H durch ein Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium oder substituiertes Ammonium ersetzt ist, oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten. D.h. es werden die Salzverbindungen der Hydroxyaminoxocarbylcarbonsäurederivate mit organischen oder anorganischen Basen (z.B. Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Aluminiumsalz, Ammoniumsalz, Magnesiumsalz, Triethylaminsalz, Ethanolaminsalz, Dicyclohexylaminsalz, Ethylendiaminsalz, N,N'-Dibenzylethylendiaminsalz etc.) sowie Salze mit Aminosäuren (z.B. Arginin-salz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz etc.) und dergleichen gebildet.

Vorzugsweise können auch Ester an der Carbonsäuregruppe gebildet werden. Zu geeigneten Beispielen für solche Ester zählen geeignete Mono- und Diester, und zu bevorzugten Beispielen für solche Ester gehören Alkylester (z.B. Hexadecanylester, Octadecanylester etc.);

#### **XI. Kombinationspräparat von Fettstoffwechselhemmern mit phosphororganischen Verbindungen, die entweder zwei Oxyphosphorgruppen oder eine Oxyphosphorgruppe und eine Oxychwefelgruppe enthalten**

Die erfindungsgemäß verwendeten phosphororganischen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel (XI):



in der Z<sub>XI</sub> ein Phosphoratom oder ein Schwefelatom ist,

in der  $A_{X1}$  eine unverzweigte  $C_{2-9}$ -Alkylkette ist mit Substituenten, die gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxy-, Halogen-, Amino- und Oxogruppen,  $C_{1-26}$ -Alkylresten,  $C_{1-26}$ -Alkoxyresten,  $C_{1-26}$ -Alkoxy- $C_{1-26}$ -Alkylresten oder  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl- $(C_{0-9})$ -alkylgruppen besteht, wobei jeder  $C_{1-26}$ -Alkylrest und jeder  $C_{1-26}$ -Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppelbindungen ungesättigt sein kann und mit Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein kann und sowohl die  $C_{3-8}$ -Cycloalkylgruppe als auch die  $C_{0-9}$ -Alkylgruppe der  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl- $(C_{0-9})$ -alkylgruppe ein oder mehrere Doppelbindungen aufweisen können und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppe durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können, und wobei sowohl die Cycloalkylgruppe als auch die Alkylgruppe mit Hydroxy-, Halogen-, Amino-, Oxogruppen mit verzweigten oder unverzweigten  $C_{1-9}$ -Alkylgruppen und  $C_{2-9}$ -Alkenylgruppen substituiert sein können, wobei die  $C_{1-9}$ -Alkylgruppen und  $C_{2-9}$ -Alkenylgruppen mit Wasserstoff-, Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein können

in der  $R_{X11}$  und  $R_{X12}$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-9}$ -Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy- $C_{1-9}$ -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-9}$ -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-9}$ -Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen,  $OX_{X11}$  und  $OX_{X12}$  besteht, wobei  $X_{X11}$  und  $X_{X12}$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-9}$ -Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy- $C_{1-9}$ -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-9}$ -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-9}$ -Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht,

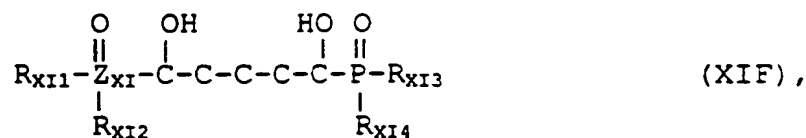
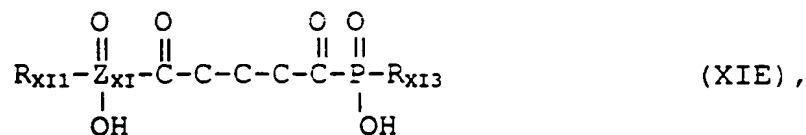
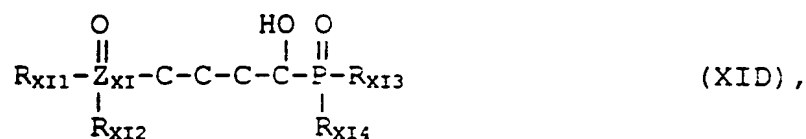
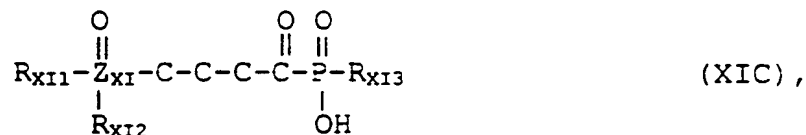
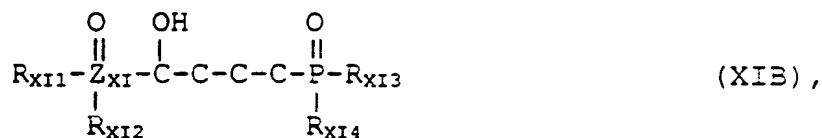
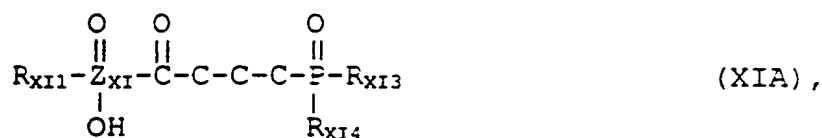
in der  $R_{X13}$  und  $R_{X14}$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkyl, Hydroxy- $C_{1-26}$ -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen,  $OX_{X13}$  und  $OX_{X14}$  besteht, wobei  $X_{X13}$  und  $X_{X14}$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy- $C_{1-26}$ -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und

anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Amide und Salze der Ester.

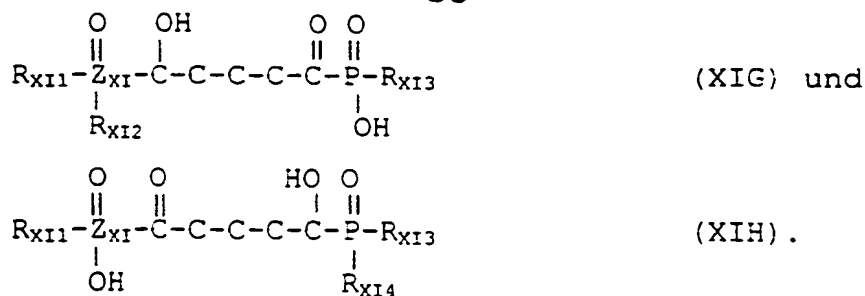
Bevorzugt ist  $A_{X1}$  eine  $C_{3-5}$ -Alkylkette.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen, in denen  $R_{X12}$  für eine Methylgruppe steht und  $Z_{X1}$ ,  $R_{X11}$ ,  $R_{X13}$ ,  $R_{X14}$  wie oben definiert sind, wobei  $R_{X11}$  bevorzugt an dem dem Heteroatom benachbarten C-Atom mit einer Hydroxygruppe substituiert ist, und Verbindungen, in denen  $R_{X12}$  für eine Hydroxylgruppe steht wobei  $Z_{X1}$ ,  $R_{X11}$ ,  $R_{X13}$ ,  $R_{X14}$  wie oben definiert sind, wobei  $R_{X11}$  bevorzugt eine Acylgruppe, besonders bevorzugt eine Formyl-, Acetyl-, Propionyl- oder Butyrylgruppe ist.

Ebenfalls sind Verbindungen mit den folgenden Strukturen bevorzugt:



33



## XII. Kombinationspräparat von Fettstoffwechselhemmern mit 3-Isoxazolidinonen und Hydroxylaminsäuren

Diese Verbindungen sind in der der US-Patentschrift 4 405 357 beschrieben.

Die erfindungsgemäß in den Arzneimitteln enthaltenen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel (I):



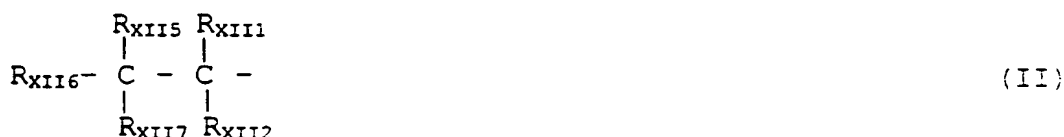
wobei  $\text{A}_{\text{XII}}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituierten und unsubstituierten  $\text{C}_{1-28}$ -Alkylresten, substituierten und unsubstituierten Alkoxy-( $\text{C}_{0-28}$ )-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl-( $\text{C}_{0-28}$ )-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Cycloalkoxy-( $\text{C}_{0-28}$ )-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Amino-( $\text{C}_{0-28}$ )-alkylgruppen und substituierten, unsubstituierten Thio-( $\text{C}_{0-28}$ )-alkylgruppen und substituierten oder unsubstituierten Acyl-( $\text{C}_{0-28}$ )-alkylresten besteht und Halogen besteht, wobei jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jeder Acylrest verzweigt oder unverzweigt und jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest jeder Acylrest und jede Cycloalkylgruppe gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppen durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können,

$\text{R}_{\text{XII3}}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituierten und unsubstituierten Alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Alkoxy-( $\text{C}_{0-26}$ )-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten  $\text{C}_{3-14}$ -Cycloalkyl-( $\text{C}_{0-26}$ )-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Cycloalkoxy-( $\text{C}_{0-26}$ )-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Amino-( $\text{C}_{0-26}$ )-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Silyl-( $\text{C}_{0-26}$ )-alkylgruppen und substituierten und unsubstituierten Thio-( $\text{C}_{0-26}$ )-alkylgruppen besteht, wobei jeder Alkylrest und jeder Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jede Cycloalkylgruppe gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppen durch Stickstoff-, Sau-

erstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können,  
oder eine Kohlenstoffkette aus zwei C-Atomen in  $A_{XII}$  mit  $R_{XII3}$  einen Ring bildet, derart, daß ein Isoxazolidonring gebildet wird, und

$R_{XII4}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituierten und unsubstituierten Alkylresten, substituierten und unsubstituierten Acylresten und substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl-( $C_{0-26}$ )-alkylgruppen besteht, wobei jeder Alkylrest und jeder Acylrest verzweigt oder unverzweigt und jeder Alkylrest, jeder Acylrest und jede Cycloalkylgruppe gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppen durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können.

Bevorzugt entspricht  $A_{XII}$  der Formel (XIIA)



wobei  $R_{XII1}$  und  $R_{XII2}$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxy-, Halogen-, substituierten und unsubstituierten Aminoresten, substituierten und unsubstituierten Alkylresten, substituierten und unsubstituierten Alkoxyresten und substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl-( $C_{0-26}$ )-alkylgruppen besteht, wobei jeder Alkylrest und jeder Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jede Cycloalkylgruppe gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppen durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können,

$R_{XII5}$ ,  $R_{XII6}$  und  $R_{XII7}$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxy-, Halogen-, substituierten und unsubstituierten Alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl-( $C_{0-26}$ )-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Cycloalkoxy-( $C_{0-26}$ )-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Alkoxy-( $C_{0-26}$ )-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Aminogruppen und substituierten, unsubstituierten Thio-( $C_{0-26}$ )-alkylgruppen und substituierten oder unsubstituierten Acylresten besteht, wobei jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jeder Acylrest verzweigt oder unverzweigt und jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jede Cycloalkylgruppe gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppen durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können,

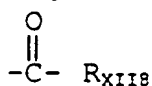
wobei  $R_{XII5}$  alternativ mit  $R_{XII1}$  auch einen Ring bilden kann,

und  $R_{XII3}$  und  $R_{XII7}$  eine Kohlenstoff-Sauerstoff-Einfachbindung aufweisen können, derart daß eine Ringstruktur vorliegt.

Die Erfindung enthält ebenfalls die pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Salze der Ester.

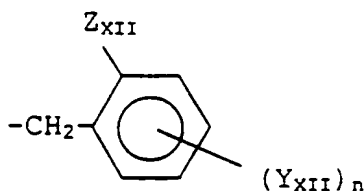
Bevorzugt sind  $R_{XII1}$  und  $R_{XII2}$  gleich oder verschieden und aus der Gruppe ausgewählt, die aus substituierten und unsubstituierten Alkylgruppe, bevorzugt  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppen, besteht.

Bevorzugt ist  $R_{XII3}$  aus der Gruppe ausgewählt, die aus Wasserstoff, substituierten und unsubstituierten Alkylgruppe, bevorzugt  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten aromatischen  $C_7$ - $C_{14}$ -Cycloalkylgruppen, einer Pyranylgruppe und einer t-Butyldimethylsilylgruppe besteht und



besteht, wobei  $R_{XII8}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus substituierten und unsubstituierten, bevorzugt mit Halogen substituierten Alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl( $C_{0-26}$ )-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Aminogruppen, substituierten und unsubstituierten Alkoxygruppen, substituierten und unsubstituierten Phenoxygruppen, substituierten und unsubstituierten Alkylthiogruppen, substituierten und unsubstituierten, bevorzugt eine unsubstituierte oder mit Halogen-, Methyl-, Methoxy-, Nitro-, Amino- oder  $CF_3$ -Gruppen substituierte, aromatischen Cycloalkylthiogruppen.

$R_{XII4}$  ist bevorzugt aus der Gruppe ausgewählt, die aus Wasserstoff, substituierten und unsubstituierten Alkylresten, substituierten und unsubstituierten Phenylresten und

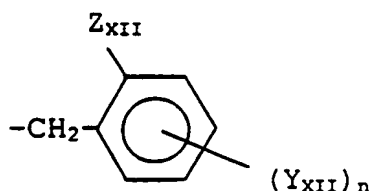


besteht, wobei  $Z_{XII}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Halogen,  $C_{1-4}$ -Alkylresten und Phenylresten besteht und  $Y_{XII}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Halogen,  $C_{1-4}$ -Alkylresten, Nitroresten, Methoxyresten, Methylendioxygruppen besteht, wobei  $n$  0 oder 1 ist.

$R_{XII7}$  ist bevorzugt aus der Gruppe ausgewählt, die aus Wasserstoff und Halogen besteht, oder  $R_{XII3}$  und  $R_{XII7}$  weisen eine Kohlenstoff-Sauerstoff-Einfachbindung auf, derart daß eine Ringstruktur vorliegt.



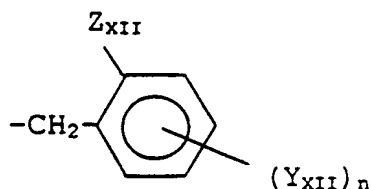
Besonders bevorzugt sind Verbindungen, in denen  $R_{XII1}$  und  $R_{XII2}$  unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Methyl und Ethyl besteht,  $R_{XII4}$



ist, und

$R_{XII5}$  und  $R_{XII6}$  unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Chlor, Brom und Methoxygruppen besteht.

Insbesondere sind Verbindungen in denen  $R_{XII4}$



ist, bevorzugt, wobei Z aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus 2-Chlor, 2-Brom, 2-Fluor besteht, und Y aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus 4-Chlor-, 4-Brom-, 4-Fluor-, 5-Fluor- und 4,5-Methylenedioxygruppen besteht, wobei n 0 oder 1 ist.

Ganz besonders sind Verbindungen bevorzugt, in denen  $R_{XII1}$  und  $R_{XII2}$  Methylgruppen sind,  $R_{XII3}$  und  $R_{XII7}$  Wasserstoff sind oder eine Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung enthalten, die eine Ringstruktur bilden.

Beispiele für bevorzugte Verbindungen sind 3-Chlor-N-(2-Chlorphenyl)methyl-N-hydroxy-2,2-dimethylpropanamid, N-(2-Chlorphenyl)methyl-N-hydroxy-2,2-Dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-hydroxy-N-phenyl-2,2-dimethylpropanamid, N-(2-Bromphenyl)-methyl-3-chlor-N-hydroxy-2,2-dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-hydroxy-2,2-dimethyl-N-(2-methylphenyl)methylpropanamid, 3-Chlor-N-hydroxy-2,2-N-trimethylpropanamid, 3-Chlor-N-hydroxy-2,2-dimethyl-N-(phenylmethyl)-propanamid, 3-Chlor-N-(2,4-dichlorphenylmethyl)-N-hydroxy-2,2-dimethylpropanamid, 3-chlor-N-(2-chlorphenyl)methyl-N-methoxy-2,2-dimethylpropanamid, 3,3-Dichlor-N-(2-chlorphenyl)methyl-N-hydroxy-2,2-dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-(2-fluorphenyl)methyl-N-hydroxy-2,2-dimethylpropanamid, 3-Brom-N-(2-chlorphenylmethyl)-N-hydroxy-2,2-dimethylpropanamid, N-Benzoyloxy-3-chlor-N-(2-chlorphenyl)methyl-2,2-dimethylpropanamid, N-Acetoxy-3-chlor-N-(2-chlorphenyl)methyl-2,2-dimethylpropanamid, N-(Chloracetoxyl)-3-chlor-N-(2-chlorphenyl)methyl-2,2-dimethylpropanamid, 2-(2-Chlorphenyl)methyl-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 4,4-Dimethyl-2-phenyl-3-isoxazolidinon,

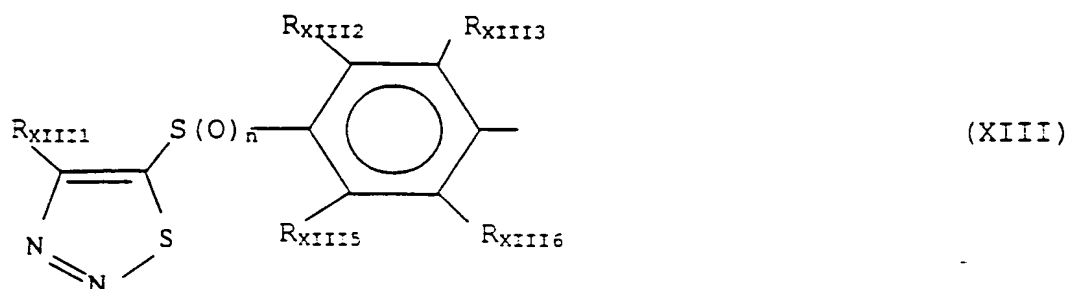
2-(2-Bromophenyl)methyl-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 4,4-Dimethyl-2-(2-methylphenyl)methyl-3-isoxazolidinon, 2,4,-Trimethyl-3-isoxazolidinon, 4,4-Dimethyl-2-phenylmethyl-3-isoxazolidinon, 2-(2,4-Dichlorophenyl)methyl-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 5-Chlor-2-(2-chlorophenyl)methyl-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-(2-Chlorophenyl)methyl-5-methoxy-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-(2-Fluorophenyl)methyl-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, N-[(2-Chlorophenyl)methyl]-N,3-dihydroxy-2,2-dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-[(2-chlorophenyl)methyl]-2,2-dimethyl-N-(methylamino-carbonyloxy)propanamid, 3-Chlor-N-[(2-chlorophenyl)methyl]-N-[(2-tetrahydropyranyl)oxyl]-2,2-dimethyl-propanamid, 3-Chlor-N-[(2-chlorophenyl)methyl]-2,2-dimethyl-N-[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxypropanamid, 3-Acetoxy-N-[(2-chlorophenoxy)-methyl]-N-hydroxy-2,2-dimethylpropanamid, 2,[(2-Chlor-4-fluorophenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlor-5-fluorophenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2,4,5-Trichlorophenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlor-6-fluorophenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorophenyl)methyl]-5-ethoxy-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorophenyl)methyl]-4,4-dimethyl-5-phenylamino-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorophenyl)methyl]-5-hydroxy-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 3-Chlor-N-[(2-chlorophenyl)methyl]-2,2-dimethyl-N-[(phenylamino)carbonyloxy]-propanamid, 3-Chlor-N-[(2-chlorophenyl)methyl]-2,2-dimethyl-N-[(2-chlorophenyl)methyl]-2,2-dimethyl-N-phenoxycarbonyl-oxy)propanamid, 3-Chlor-N-[(2-chlorophenyl)methyl]-N-ethoxy-carbonyloxy-2,2-dimethylpropanamid, N-Benzoyloxy-3,3-dichlor-N-[(2-chlorophenyl)methyl]-2,2-dimethylpropanamid, N-(2-Bromophenyl)methyl-3,3-dichlor-N-hydroxy-2,2-dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-[(2-chlorophenyl)methyl]-N-(4-nitobenzoyloxy)-2,2-dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-[2-chlorophenylmethyl]-2,2-dimethyl-N-[(2-methylphenyl)carbonyloxy]propanamid, 3-Chlor-N-dichloracetoxy-N-[(2-chlorophenyl)methyl]-2,2-dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-[2-chlorophenyl)methyl]-2,2-dimethyl-N-[(4-methylphenyl)sulfonyloxy]propanamid, 3-Chlor-N-[2-chlorophenyl)methyl]-2,2-dimethyl-N-[(1,1-dimethylethyl)carbonyl-oxy]propanamid, 3-Chlor-N-[2-chlorophenyl)methyl]-2,2-dimethyl-N-(ethylthiocarbonyloxy)propanamid, 3-Chlor-N-[(2,2,2-trichloroethoxy)carbonyloxy)-N-[(2-chlorophenyl)methyl]-2,3-dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-[(2-chlorophenyl)aminocarbonyl-oxy-N-[(2-chlorophenyl)methyl]-2,2-dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-[(4-chlorophenyl)aminocarbonyloxy-N-[(2-chlorophenyl)methyl]-2,2-dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-[2-chlorophenyl)methyl]-2,2-dimethyl-N-(phenylmethoxy)-propanamid, 3-Chlor-N-[(2,4-dichlorophenoxy)acetoxy)-N-[(2-chlorophenyl)methyl]-2,2-dimethyl-propanamid, , 3-Chlor-N-[2-chlorophenyl)methyl]-2,2-dimethyl-N-[(3-trifluoromethyl)benzoyloxypropanamid, 3-Chlor-N-[2-chlorophenyl)methyl]-2,2-dimethyl-N-[(4-methylphenyl)aminocarbonyl-oxy)-propanamid, 3-Chlor-N-[2-chlorophenyl)methyl]-N-[(3,4-chlorophenyl)aminocarbonyloxy]-2,2-dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-(3-chlor-2,2-dimethyl-1-oxo-propoxy)-N-[(2-chlorophenyl)-methyl]-2,2-dimethylpropanamid, 3-Brom-N-[(2-Bromophenyl)-methyl]-N-hydroxy-2,2-dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-[(2-chlorophenyl)-

methyl]-N-[(2-fluorphenyl)aminocarbonyloxy]-2,2-dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-[(2-chlorphenyl)methyl]-N-[(4-methoxyphenyl)aminocarbonyloxy]-2,2-dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-[(2-chlorphenyl)methyl]-N-[(3-trifluormethylphenyl)-aminocarbonyloxy]-2,2-dimethylpropanamid, 3-Brom-N-[(2-chlorphenyl)methyl]-N-(methyaminocarbonyloxy)-2,2-dimethylpropanamid, 3-Brom-N-(2-chloracetoxy)-N-[(2-chlorphenyl)-methyl]-2,2-dimethylpropanamid, 3-Chlor-N-[2,5-dichlor-(formylamino)-benzoyl]oxy-N-[(2-chlorphenyl)methyl]-2,2-dimethylpropanamid, 3-Brom-N-[(2-bromphenyl)methyl]-N-chloracetoxy-2,2-dimethylpropanamid, 3-Brom-N-[(2-bromphenyl)-methyl]-N-(methylcarbonyloxy)-2,2-dimethylpropanamid, 3-Brom-N-[(2-bromphenyl)methyl]-N-[(2-chlorphenyl)aminocarbonyloxy]-2,2-dimethylpropanamid, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-N-hydroxy-2,2-dimethyl-3-methylthio-propanamid, 3-Penylcarbonyloxy)-N-[(2-chlorphenyl)-methyl]-N-hydroxy-2,2-dimethylpropanamid, 2-[(4-Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(3,4-Dichlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon-5-ylacetat, 2-[(Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon-5-ylbenzoat, 2-[(Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon-5-yl-dichloracetat, 2-[(Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon-5-ylphenylcarbammat, 2-[(Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon-5-ylmethylcarbammat, 2-[(2-Chlor-4-cyanophenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlor-5-methoxyphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2,4-Difluor-phenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(4-Brom-2-chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Brom-4-fluorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(6-Chlor-1,3-benzdioxol-5-yl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-5-phenoxy-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-5-(1-methylethoxy)-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-5-(phenylmethoxy)-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Brom-phenyl)methyl]-5-chlor-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2,5-Dichlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-5-propoxy-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-5-(2-propenyloxy)-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-5-(2-propinyloxy)-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-5-(2-methoxyethoxy)-3-isoxazolidinon, 2-[(4-Fluor-2-iodphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-5-cyclopentoxy-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-4,4-dimethyl-5-(4-nitophenoxy)-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-5-cyclopropylmethoxy-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Bromphenyl(methyl))-4,4-dimethyl-5-(2-propinoxy)-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-5-(3-butinoxy)-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-5-(2-butinoxy)-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-5-(3-butenoxy)-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-5-pentoxy-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-5-hexoxy-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-5-(1-methylpropoxy)-4,4-dimethyl-3-

isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)methyl]-5-(3-methyl-3-butenoxy)-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlorphenyl)-methyl]-5-butoxy-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon, 2-[(2-Chlor-phenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon.

### XIII. Kombinationspräparat von Fettstoffwechselhemmern mit Thiadiazolderivaten

Die erfindungsgemäß verwendeten Thiadiazolderivate entsprechen der allgemeinen Formel (XIII):



in der n eine ganze Zahl von 0 bis 4 ist, und

in der  $R_{XIII1}$ ,  $R_{XIII2}$ ,  $R_{XIII3}$ ,  $R_{XIII4}$ ,  $R_{XIII5}$  und  $R_{XIII6}$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituierten und unsubstituierten Alkylresten, substituierten und unsubstituierten Alkoxyresten, substituierten und unsubstituierten Acylresten, substituierten oder unsubstituierten Cycloalkyl-( $C_{0-26}$ )-alkylresten, substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl-( $C_{0-26}$ )-alkoxyresten und Halogen besteht, wobei jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jeder Acylrest verzweigt oder unverzweigt und jeder Alkylrest, jeder Acylrest, jeder Alkoxyrest und jede Cyclo-( $C_{0-26}$ )-alkylgruppe gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppen durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können.

Bevorzugt steht  $R_{XIII1}$  für  $COOC_2H_5$ .

Bevorzugt sind ferner Verbindungen, in denen  $R_{XIII2}$  bis  $R_{XIII6}$  aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff und Halogen, insbesondere Chlor, besteht.

Bevorzugt steht n außerdem für 1 oder 2.

### XIV. Kombinationspräparat von Fettstoffwechselhemmern mit einem Stickstoff-Sauerstoffheterocyclus

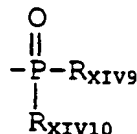
Die erfindungsgemäß in den Arzneimitteln enthaltenen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel (XIV):



wobei  $\text{Y}_{\text{XIV}}$  eine  $\text{C}_{1-3}$ -Alkenylengruppe ist, die mit den Substituenten  $\text{R}_{\text{XIV}1}$  und  $\text{R}_{\text{XIV}2}$  und gegebenenfalls mit den Substituenten  $\text{R}_{\text{XIV}3}$  bis  $\text{R}_{\text{XIV}6}$  substituiert ist,

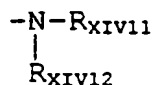
wobei  $\text{R}_{\text{XIV}1}$  bis  $\text{R}_{\text{XIV}8}$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxy-, Halogen-, substituierten und unsubstituierten Alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl-( $\text{C}_{0-26}$ )-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Cycloalkoxy-( $\text{C}_{0-26}$ )-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Alkoxy-( $\text{C}_{0-26}$ )-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Aminogruppen und substituierten, unsubstituierten Thio-( $\text{C}_{0-26}$ )-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Sulfonyl-( $\text{C}_{0-26}$ )-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Sulfinyl-( $\text{C}_{0-26}$ )-alkylgruppen und substituierten oder unsubstituierten Acylresten besteht, wobei jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jeder Acylrest verzweigt oder unverzweigt und jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jede Cycloalkylgruppe gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppen durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können und

$\text{R}_{\text{XIV}13}$  und  $\text{R}_{\text{XIV}14}$  wie  $\text{R}_{\text{XIV}1}$  bis  $\text{R}_{\text{XIV}8}$  definiert sind oder gemeinsam eine Oxogruppe bilden, wobei  $\text{Z}_{\text{XIV}}$  für die phosphororganische Gruppe



steht, wobei  $\text{R}_{\text{XIV}9}$  und  $\text{R}_{\text{XIV}10}$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituierten und unsubstituierten ( $\text{C}_{1-26}$ )-Alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Hydroxy-( $\text{C}_{1-26}$ )-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl-( $\text{C}_{0-26}$ )-alkylgruppen, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, Halogen,  $\text{OX}_{\text{XIV}9}$  oder  $\text{OX}_{\text{XIV}10}$  besteht, wobei jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jeder Acylrest verzweigt oder unverzweigt und jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jede Cycloalkylgruppe gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppen durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können, wobei  $\text{X}_{\text{XIV}9}$  oder  $\text{X}_{\text{XIV}10}$  gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituierten und unsub-

stituierten (C<sub>1-26</sub>)-Alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Hydroxy-(C<sub>1-26</sub>)-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl-(C<sub>0-26</sub>)-alkylgruppen, substituiertem und unsubstituiertem Acyl einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, wobei jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jeder Acylrest verzweigt oder unverzweigt und jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jede Cycloalkylgruppe gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppen durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können, oder wobei Z<sub>XIV</sub> für die Aminogruppe

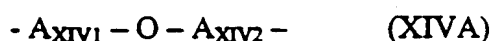


steht, wobei R<sub>XIV11</sub> und R<sub>XIV12</sub> gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituierten und unsubstituierten Alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl-(C<sub>0-26</sub>)-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Cycloalkoxy-(C<sub>0-26</sub>)-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Alkoxy-(C<sub>0-26</sub>)-alkylgruppen und substituierten oder unsubstituierten Acylresten besteht, wobei jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jeder Acylrest verzweigt oder unverzweigt und jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jede Cycloalkylgruppe gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppen durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können, wobei B<sub>XIV</sub> aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus substituierten und unsubstituierten C<sub>1-26</sub>-Alkenylengruppen besteht, wobei ein C-Atom durch ein Sauerstoffatom und ein C-Atom durch ein Schwefelatom ersetzt sein können oder zwei C-Atome durch einen S-Heterocyclus ersetzt sein können und wobei jeder Alkenylenrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und mit ein oder mehreren Hydroxygruppen, Halogengruppen oder Oxogruppen substituiert sein kann.

Bevorzugt bilden R<sub>XIV13</sub> und R<sub>XIV14</sub> gemeinsam eine Oxogruppe in α-Position zum Stickstoffatom.

Bevorzugt steht Y<sub>XIV</sub> für eine Methylengruppe, die besonders bevorzugt mit zwei Methylgruppen substituiert ist.

Vorteilhaft sind ferner Verbindungen, in denen B<sub>XIV</sub> für die Ethergruppe (XIVA)



steht, wobei  $A_{XIV1}$  wegfällt oder ein  $(C_{1-9})$ -Alkylrest ist, und  $A_{XIV2}$  wegfällt oder aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus  $(C_{1-9})$ -Alkylresten, einem Schwefelatom und einem  $(C_{3-8})$ -Heterocyclus besteht, der mindestens ein Schwefelatom aufweist, besteht. Besonders bevorzugt stehen  $A_{XIV1}$  und  $A_{XIV2}$  jeweils für eine Methylengruppe.

Vorteilhaft sind ebenfalls Verbindungen, in denen  $B_{XIV}$  für die Ketogruppe (XIVB)



steht, wobei  $A_{XIV3}$  und  $A_{XIV4}$ , von denen eines oder auch beide wegfallen können, gleich oder verschieden sind, aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus  $(C_{1-9})$ -Alkylresten besteht, wobei sämtliche  $(C_{1-9})$ -Alkylreste verzweigt oder unverzweigt sein können, eine oder mehrere Doppelbindungen aufweisen können oder mit einer Hydroxylgruppe oder einer Halogengruppe substituiert sein können. Besonders bevorzugt fällt  $A_{XIV3}$  weg und  $A_{XIV4}$  steht für eine Methylen- oder eine Ethylengruppe.

Bevorzugt ist  $B_{XIV}$  ferner eine 2-Hydroxypropylengruppe.

$R_{XIV9}$  und  $R_{XIV10}$  stehen bevorzugt für  $OX_{XIV9}$  und  $OX_{XIV10}$ , wobei  $X_{XIV9}$  und  $X_{XIV10}$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, insbesondere Natrium und Kalium, und Methyl, Ethyl besteht.

Besonderheiten der obigen Definitionen und geeignete Beispiele dafür werden nachfolgend angegeben:

„Acyl“ ist ein Substituent, der von einer Säure stammt, wie von einer organischen Carbonsäure, Kohlensäure, Carbaminsäure oder der den einzelnen vorstehenden Säuren entsprechenden Thiosäure oder Imidsäure, oder von einer organischen Sulfonsäure, wobei diese Säuren jeweils aliphatische, aromatische und/oder heterocyclische Gruppen im Molekül umfassen sowie Carbamoyl oder Carbamimidoyl.

Geeignete Beispiele für diese Acylgruppen werden nachfolgend angegeben.

Als aliphatische Acylgruppen werden von einer aliphatischen Säure stammende Acylreste bezeichnet, zu denen die folgenden gehören:

Alkanoyl (z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl, Pivaloyl etc.);

Alkenoyl (z. B. Acryloyl, Methacryloyl, Crotonoyl etc.);

Alkylthioalkanoyl (z.B. Methylthioacetyl, Ethylthioacetyl etc.)  
Alkansulfonyl (z.B. Mesyl, Ethansulfonyl, Propansulfonyl etc.);  
Alkoxy-carbonyl (z.B. Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl etc.);  
Alkylcarbamoyl (z.B. Methylcarbamoyl etc.);  
(N-Alkyl)-thiocarbamoyl (z.B. (N-Methyl)-thiocarbamoyl etc.);  
Alkylcarbamidoyl (z.B. Methylcarbamidoyl etc.);  
Oxalo;  
Alkoxalyl (z.B. Methoxalyl, Ethoxalyl, Propoxalyl etc.).

Bei den obigen Beispielen für aliphatische Acylgruppen kann der aliphatische Kohlenwasserstoffteil, insbesondere die Alkylgruppe bzw. der Alkanrest, ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie Amino, Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Hydroxy, Hydroxyimino, Carboxy, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy etc.), Alkoxy-carbonyl, Acylamino (z.B. Benzyloxycarbonylamino etc.), Acyloxy (z.B. Acetoxy, Benzoyloxy etc.) und dergleichen; als bevorzugte aliphatische Acylreste mit solchen Substituenten sind z.B. mit Amino, Carboxy, Amino und Carboxy, Halogen, Acylamino oder dergleichen substituierte Alkanoyl zu nennen.

Als aromatische Acylreste werden solche Acylreste bezeichnet, die von einer Säure mit substituierter oder nicht substituierter Arylgruppe stammen, wobei die Arylgruppe Phenyl, Toly, Xylyl, Naphthyl und dergleichen umfassen kann; geeignete Beispiele werden nachfolgend angegeben:

Aroyl (z.B. Benzoyl, Toluoyl, Xyloyl, Naphthoyl, Phthaloyl etc.);  
Aralkanoyl (z.B. Phenylacetyl etc.);  
Aralkenoyl (z.B. Cinnamoyl etc.);  
Aryloxyalkanoyl (z.B. Phenoxyacetyl etc.);  
Arylthioalkanoyl (z.B. Phenylthioacetyl etc.);  
Arylaminoalkanoyl (z.B. N-Phenylglycyl, etc.);  
Arensulfonyl (z.B. Benzolsulfonyl, Tosyl bzw. Toluolsulfonyl, Naphthalinsulfonyl etc.);  
Aryloxy-carbonyl (z.B. Phenoxy-carbonyl, Naphthyl-oxycarbonyl etc.);  
Aralkoxy-carbonyl (z.B. Benzyloxy-carbonyl etc.);  
Arylcarbamoyl (z.B. Phenylcarbamoyl, Naphthylcarbamoyl etc.);  
Arylglyoxyloyl (z.B. Phenylglyoxyloyl etc.).

Bei den vorstehenden Beispielen für aromatische Acylreste kann der aromatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Arylrest) und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Alkanrest) ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie solche, die als geeignete Substituenten für die Alkylgruppe bzw. den Alkanrest bereits angege-



ben wurden. Insbesondere und als Beispiel für bevorzugte aromatische Acylreste mit besonderen Substituenten werden mit Halogen und Hydroxy oder mit Halogen und Acyloxy substituiertes Aroyl und mit Hydroxy, Hydroxyimino, Dihalogenalkanoyloxyimino substituiertes Aralkanoyl angegeben sowie

Arylthiocarbamoyl (z.B. Phenylthiocarbamoyl etc.);

Arylcarbamimidoyl (z.B. Phenylcarbamimidoyl etc.).

Als heterocyclischer Acylrest wird ein Acylrest verstanden, der von einer Säure mit heterocyclischer Gruppe stammt; dazu gehören:

Heterocyclisches Carbonyl, bei dem der heterocyclische Rest ein aromatischer oder aliphatischer 5-bis 6-gliedriger Heterocyclus mit zumindest einem Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ist (z.B. Thiophen-yl, Furoyl, Pyrrolcarbonyl, Nicotinoyl etc.);

Heterocyclus-Alkanoyl, bei dem der heterocyclische Rest 5- bis 6-gliedrig ist und zumindest ein Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel aufweist (z.B. Thiophen-yl-acetyl, Furylacetyl, Imidazolylpropionyl, Tetrazolylacetyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl etc.) und dergleichen.

Bei den obigen Beispielen für heterocyclische Acylreste kann der Heterocyclus und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie die gleichen, die als geeignet für Alkyl- und Alkangruppen angegeben wurden.

„Alkyl“ ist ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkylrest mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, soweit nicht anders definiert, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl und dergleichen.

Zu „Alkenyl“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkenylgruppen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, soweit nicht anders definiert, wie z.B. Vinyl, Propenyl (z.B. 1-Propenyl, 2-Propenyl), 1-Methylpropenyl, 2-Methylpropenyl, Butenyl, 2-Ethylpropenyl, Pentenyl, Hexenyl.

Zu „Alkinyl“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkinylgruppen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, soweit nicht anders definiert.

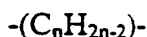
Cycloalkyl steht vorzugsweise für ein ggfs. substituiertes C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl; als mögliche Substituenten sind u.a. Alkyl, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen geeignet.

Aryl ist ein aromatischer Kohlenwasserstoffrest, wie Phenyl Naphthyl usw., der ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann wie Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

Zu „Aralkyl“ gehören Mono-, Di-, Triphenylalkyle wie Benzyl, Phenethyl, Benzhydryl, Trityl und dergleichen, wobei der aromatische Teil ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann wie Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

Zu „Alkylen“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkylengruppen, die bis zu 9 Kohlenstoffatome aufweisen und durch die Formel  $-(C_nH_{2n})-$  wiedergegeben werden können, in der n eine ganze Zahl von 1 bis 9 ist, wie Methylen, Ethylen, Trimethylen, Methylethylen, Tetramethylen, 1-Methyltrimethylen, 2-Ethylethylen, Pentamethylen, 2-Methyltetramethylen, Isopropylethylen, Hexamethylen, und dergleichen; bevorzugte Alkylenreste haben bis zu 4 Kohlenstoffatome und besonders bevorzugt werden Reste mit 3 Kohlenstoffatomen wie z.B. Trimethylen.

Zu „Alkenylen“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkenylengruppen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, die durch die Formel:



wiedergegeben werden können, in der n eine ganze Zahl von 2 bis 9 ist, wie z.B. Vinylen, Propenylen (z.B. 1-Propenylen, 2-Propenylen), 1-Methylpropenylen, 2-Methylpropenylen, Butenylen, 2-Ethylpropenylen, Pentenylen, Hexenylen und dergleichen; besonders bevorzugt kann der Alkenylenrest bis zu 5 Kohlenstoffatome aufweisen und insbesondere 3 Kohlenstoffatome wie z.B. 1-Propenylen.

Zu „Hydroxyalkylen“ können gerad- oder verzweigt-kettige Alkylenreste gehören, die bis zu 9 Kohlenstoffatome aufweisen, wobei ein oder mehrere ausgewählte Kohlenstoffatome mit einer Hydroxygruppe substituiert ist; diese Reste können durch die Formel:



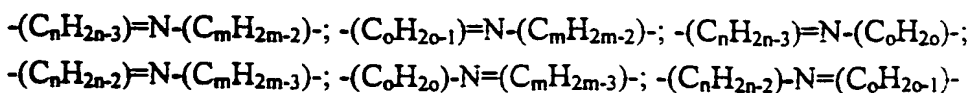
wiedergegeben werden, in der n eine ganze Zahl von 1 bis 9 ist und z eine ganze Zahl ist, für die  $z \leq n$  gilt. Zu geeigneten Beispielen für solche Hydroxyalkylengruppen gehören Hydroxymethylen, Hydroxyethylen (z.B. 1-Hydroxyethylen und 2-Hydroxyethylen), Hydroxytrimethylen (z.B. 1-Hydroxytrimethylen, 2-Hydroxytrimethylen und 3-Hydroxytrimethylen), Hydroxytetramethylen (z.B. 2-Hydroxytetramethylen), 2-Hydroxy-2-methyltrimethylen, Hydroxypentamethylen (z.B. 2-Hydroxypentamethylen), Hydroxyhexamethylen (z.B. 2-Hydroxyhexamethylen) und dergleichen. Besonders bevorzugt wird ein niederes Hydroxyalkylen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen und insbesondere ein solches mit 3 Kohlenstoffatomen wie z.B. 2-Hydroxytrimethylen.

Zu „Alkylenamin“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkylenamingruppen, die bis zu 9 Kohlenstoffatome aufweisen und durch die Formel:  $-(C_nH_{2n})-N-(C_mH_{2m})-$  wiedergegeben werden können, in der n und m gleich und verschieden sein können und eine ganze Zahl von 0 bis 9 sind, für die  $1 \leq n + m \leq 9$  gilt, wie Methylenamin, Ethylenamin, Dimethylenamin, Trimethylenamin, Methylenethylenamin, Tetramethylenamin, 1-Methyltrimethylenamin, 2-Ethylethylenamin, Ethylenmethylenamin, Pentamethylenamin, 2-Methyltetramethylenamin, Isopropylethylenamin, Hexamethylenamin, und dergleichen; bevorzugte Alkylenaminreste haben 2 Kohlenstoffatome, die endständig vorliegen. Besonders bevorzugt ist Dimethylenamin. Die Wasserstoffatome können auch durch Substituenten, wie zum Beispiel Halogenreste, ersetzt sein.

Zu „Alkylenimin“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkyleniminingruppen, die bis zu 9 Kohlenstoffatome aufweisen und durch die Formel  $-(C_nH_{2n-1})=N-(C_mH_{2m})-$  oder die Formel  $-(C_nH_{2n})-N=(C_mH_{2m-1})-$  wiedergegeben werden können, in der n und m gleich und verschieden sein können und eine ganze Zahl von 0 bis 9 sind, für die  $1 \leq n + m \leq 9$  gilt, wie Methylenimin, Ethylenimin, Dimethylenimin, Trimethylenimin, Methylenethylenimin, Tetramethylenimin, 1-Methyltrimethylenimin, 2-Ethylethylenimin, Ethylenmethylenimin, Pentamethylenimin, 2-Methyltetramethylenimin, Isopropylethylenimin, Hexamethylenimin, und dergleichen; bevorzugte Alkyleniminreste haben 2 Kohlenstoffatome, die endständig vorliegen. Besonders bevorzugt ist Dimethylenimin. Die Wasserstoffatome können auch durch Substituenten, wie zum Beispiel Halogenreste, ersetzt sein.

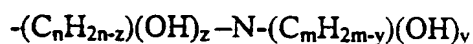
Zu „Alkenylenamin“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkenylenamingruppen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, die durch die Formeln  $-(C_nH_{2n-2})-N-(C_mH_{2m-2})-$ ;  $-(C_oH_{2o})-N-(C_nH_{2n-2})-$ ;  $-(C_nH_{2n-2})-N-(C_oH_{2o})-$  wiedergegeben werden können, in der n und m gleich oder verschieden sind und eine ganze Zahl von 2 bis 9 sind, für die  $m + n \leq 9$  gilt, und o eine Zahl zwischen 0 und 7 ist und  $o + n \leq 9$  gilt, wie z.B. Vinylamin, Methylenvinylamin, Divinylamin, Propenylenamin (z.B. 1-Propenylenamin, 2-Propenylenamin), Methylenpropenylenamin, 1-Methylpropenylenamin, 2-Methylpropenylenamin, Butenylenamin, 2-Ethylenpropenylenamin, Pentenylenamin, Hexenylenamin, Vinylmethylenamin und dergleichen. Die Wasserstoffatome können auch durch Substituenten, wie zum Beispiel Halogenreste, ersetzt sein.

Zu „Alkenylenimin“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkenyleniminingruppen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, die durch die Formeln



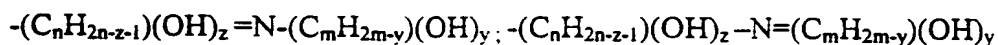
wiedergegeben werden können, in der  $n$  und  $m$  gleich oder verschieden sind und eine ganze Zahl von 2 bis 9 sind, für die  $m + n \leq 9$  gilt, und  $o$  eine Zahl zwischen 0 und 7 ist und  $o + n \leq 9$  gilt, wie z.B. Vinylenimin, Methylenvinilenimin, Ethylenvinilenimin, Propenilenimin (z.B. 1-Propenilenimin, 2-Propenilenimin), Methylenpropenilenimin, 1-Methylpropenilenimin, 2-Methylpropenilenimin, Butenilenimin, 2-Ethylenpropenilenimin, Pentenilenimin, Hexenilenimin, Vinylmethylenimin und dergleichen. Die Wasserstoffatome können auch durch Substituenten, wie zum Beispiel Halogenreste, ersetzt sein.

Zu „Hydroxyalkylenamin“ können gerad- oder verzweigt-kettige Alkylenreste gehören, die bis zu 9 Kohlenstoffatome aufweisen, wobei mindestens ein ausgewähltes Kohlenstoffatom mit einer Hydroxygruppe substituiert ist; diese Reste können durch die Formel



wiedergegeben werden, in der  $n$  und  $m$  gleich oder verschieden sind und eine ganze Zahl von 0 bis 9 sind, für die  $1 \leq n + m \leq 9$  gilt, und  $z$  und  $y$  gleich oder verschieden sind und eine ganze Zahl sind, für die  $0 \leq z \leq n$  und  $0 \leq y \leq m$  und  $y + z \geq 1$  gilt. Zu geeigneten Beispielen für solche Hydroxyalkylenamingruppen gehören Hydroxymethylenamin, Hydroxyethylenamin (z.B. 1-Hydroxyethylenamin und 2-Hydroxyethylenamin), Hydroxytrimethylenamin (z.B. 1-Hydroxytrimethylen, 2-Hydroxytrimethylenamin und 3-Hydroxytrimethylenamin), Hydroxytetramethylenamin (z.B. 2-Hydroxytetramethylenamin), 2-Hydroxy-2-methyltrimethylenamin, Hydroxypentamethylenamin (z.B. 2-Hydroxypentamethylenamin), Hydroxyhexamethylenamin (z.B. 2-Hydroxyhexamethylenamin), Methylenhydroxymethylenamin, Methylenhydroxyethylenamin und dergleichen. Besonders bevorzugt wird ein niederes Hydroxyalkylenamin mit 2 Kohlenstoffatomen und einem Stickstoffatom, wobei die beiden Kohlenstoffatome endständig sind. Die Wasserstoffatome können auch durch Substituenten, wie zum Beispiel Halogenreste, ersetzt sein.

Zu „Hydroxyalkylenimin“ können gerad- oder verzweigt-kettige Alkylenreste gehören, die bis zu 9 Kohlenstoffatome aufweisen, wobei mindestens ein ausgewähltes Kohlenstoffatom mit einer Hydroxygruppe substituiert ist; diese Reste können durch die Formel



wiedergegeben werden, in der  $n$  und  $m$  gleich oder verschieden sind und eine ganze Zahl von 0 bis 9 sind, für die  $1 \leq n + m \leq 9$  gilt, und  $z$  und  $y$  gleich oder verschieden sind und eine ganze Zahl sind, für die  $0 \leq z \leq n-1$  und  $0 \leq y \leq m-1$  und  $y + z \geq 1$  gilt. Zu geeigneten Beispielen für solche Hydroxyalkyleniminingruppen gehören Hydroxymethylenimin, Hydroxyethylenimin (z.B. 1-Hydroxyethylenimin und 2-Hydroxyethylenimin), Hydroxytrimethylenimin (z.B. 1-Hydroxytrimethylen, 2-Hydroxytrimethylenimin und 3-Hydroxytrimethylenimin), Hydroxytetramethylenimin (z.B. 2-Hydroxytetramethylenimin), 2-Hydroxy-2-methyltrimethylenimin, Hydroxypentamethylenimin (z.B. 2-Hydroxypentamethylenimin), Hydroxyhexamethylenimin (z.B. 2-Hydroxyhexamethylenimin), Methylenhydroxymethylen-

imin, Methylenhydroxyethylenimin und dergleichen. Besonders bevorzugt wird ein niederes Hydroxyalkylenimin mit 2 Kohlenstoffatomen und einem Stickstoffatom, wobei die beiden Kohlenstoffatome endständig sind. Die Wasserstoffatome können auch durch Substituenten, wie zum Beispiel Halogenreste, ersetzt sein.

Die 5- und 6-gliedrigen cyclischen Verbindungen, für die  $B_{IV}$  stehen kann, können aromatisch oder aliphatisch sein und substituiert sein, beispielsweise durch Alkylgruppen mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen und Hydroxygruppen.

Die 5- und 6-gliedrigen heterocyclischen Verbindungen, für die  $R_{VIII}$  und  $R_{VIII2}$  sowie  $R_{X1}$  und  $R_{X2}$  stehen können, und die außer Kohlenstoff ein oder zwei Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefelatome als Ringglied enthalten, können gesättigt oder ungesättigt sein.

„Alkoxyrest“ ist, soweit nicht anders definiert, ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkoxyrest mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, wie ein Methoxy, Ethoxyreste, etc.. Er kann z.B. mit Hydroxy-, Amino-, Halogen-, Oxogruppen und Alkoxyresten, wie Methoxy-, Ethoxyresten, substituiert sein.

„Alkoxy-( $C_{0-26}$ )-alkylgruppen“ sind Alkoxyreste, die auch über einen Alkylrest an das Grundgerüst gebunden sein können. Die Alkyl- und Alkoxygruppen sind wie oben definiert.

„Cycloalkyl-( $C_{0-26}$ )-alkylreste“ sind cyclische Verbindungen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatome, soweit sie nicht anders definiert sind, die direkt oder über einen Alkylenrest gebunden an das Grundgerüst sind. Der Alkylenrest kann verzweigt, unverzweigt und gesättigt oder mit Doppelbindungen ungesättigt sein. Mögliche Substituenten des Cycloalkylrestes sind u.a. Alkoxyreste, Alkylreste, Hydroxyreste, Halogenreste, Aminoreste, Oxoreste. Die Cycloalkylgruppen können mit der entsprechenden Anzahl an Doppelbindungen auch aromatisch sein, d.h. Aryl-( $C_{0-26}$ )-alkylreste (z.B. Phenyl-, Pyridyl-, Naphthyl- etc.) sein. Insbesondere die aromatischen cyclischen Verbindungen können ferner Substituenten, wie Nitrogruppen und  $CF_3$  und Phenylreste, enthalten.

„Cycloalkoxy-( $C_{0-26}$ )-alkylgruppen“ sind cyclische Verbindungen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatome, die über ein Sauerstoff direkt oder über einen Alkylenrest gebunden an das Grundgerüst sind. Der Alkylenrest kann verzweigt, unverzweigt und gesättigt oder mit Doppelbindungen ungesättigt sein. Mögliche Substituenten des Cycloalkylrestes sind u.a. Alkoxyreste (auch Alkylendioxyreste, wie Methylendioxy-), Alkylreste, Hydroxyreste, Halogenreste, Aminoreste, Oxoreste. Die Cycloalkylgruppen können mit der entsprechenden Anzahl an Doppelbindungen auch Mehrfachcyclen und aromatisch sein (z.B. Phenoxy-, Pyridoxy-, Naphthoxy- etc.). Insbesondere die aromatischen cyclischen Verbindungen können ferner Substituenten,

wie Nitrogruppen,  $\text{CF}_3$ -Gruppen und Phenylreste, enthalten.

„Aminoreste“ können zum Beispiel mit den wie oben definierten Alkylresten oder Cycloalkyl-( $\text{C}_{0-26}$ )-alkylresten substituiert sein.

„Amino-( $\text{C}_{0-26}$ )-alkylgruppen“ sind Aminoreste, die auch über einen Alkylrest an das Grundgerüst gebunden sein können. Die Alkyl- und Aminogruppen sind wie oben definiert.

„Silylreste“ können zum Beispiel mit den wie oben definierten Alkylresten oder Cycloalkyl-( $\text{C}_{0-26}$ )-alkylresten substituiert sein.

„Silyl“-( $\text{C}_{0-26}$ )-alkylgruppen“ sind Silylreste, die auch über einen Alkylrest an das Grundgerüst gebunden sein können. Die Alkyl- und Silylgruppen sind wie oben definiert.

„Thio-( $\text{C}_{0-26}$ )-alkylgruppen“ können zum Beispiel mit den wie oben definierten Alkylresten oder Cycloalkyl-( $\text{C}_{0-26}$ )-alkylresten substituiert sein. Die ( $\text{C}_{0-26}$ )-Alkylgruppen sind gerad- oder verzweigt-kettige Alkylreste wie Methylen, Äthylen, Propylen, Isopropylen, Butylen, Isobutylen, tert.-Butylen, Pentylen, Hexylen und dergleichen. Sie können Doppel- oder Dreifachbindungen enthalten und z.B. mit Hydroxy-, Amino-, Halogen- (z.B. Fluor, Brom, Chlor), Oxoresten und Alkoxyresten, wie Methoxy-, Ethoxyresten, substituiert sein.

Vorzugsweise können die Reste  $\text{X}_{13}$  bis  $\text{X}_{\text{VII}3}$  und  $\text{X}_{14}$  bis  $\text{X}_{\text{VII}4}$  sowie  $\text{R}_{\text{VIII}5}$ ,  $\text{R}_{\text{IX}11}$ ,  $\text{X}_{\text{XI}3}$  und  $\text{X}_{\text{XI}4}$ ,  $\text{X}_{\text{III}}$  und  $\text{X}_{\text{II}2}$  so gewählt werden, daß Ester an der Phosphonogruppe oder der Sulfonylgruppe gebildet werden. Zu geeigneten Beispielen für Ester der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen zählen geeignete Mono- und Diester, und zu bevorzugten Beispielen für solche Ester gehören Alkylester (z.B. Methylester, Ethylester, Propylester, Isopropylester, Butylester, Isobutylester, Hexylester etc.);

Aralkylester (Benzylester, Phenethylester, Benzhydrylester, Tritylester etc.);

Arylester (z.B. Phenylester, Tolyester, Naphthylester etc.); Aroylalkylester (z.B. Phenacylester etc.); und Silylester (z.B. von Trialkylhalogensilyl, Dialkyldihalogensilyl, Alkyltrihalogensilyl, Dialkylarylhalogensilyl, Trialkoxyhalogensilyl, Dialkylaralkylhalogensilyl, Dialkoxydihalogensilyl, Trialkoxyhalogensilyl etc.) und dergleichen.

Bei den obigen Estern kann der Alkan- und/oder Arenteil wahlweise zumindest einen geeigneten Substituenten aufweisen wie Halogen, Alkoxy, Hydroxy, Nitro oder dergleichen.

Bevorzugt sind  $\text{X}_{13}$  bis  $\text{X}_{\text{VII}3}$  und  $\text{X}_{14}$  bis  $\text{X}_{\text{VII}4}$  sowie  $\text{X}_{\text{XI}3}$  und  $\text{X}_{\text{XI}4}$ ,  $\text{X}_{\text{III}}$  und  $\text{X}_{\text{II}2}$  ein Metall der

ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium, oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten. D.h. es werden die Salzverbindungen der Ammoniumphosphonsäurederivate mit organischen oder anorganischen Basen (z.B. Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Aluminiumsalz, Ammoniumsalz, Magnesiumsalz, Triethylaminsalz, Ethanolaminsalz, Dicyclohexylaminsalz, Ethylendiaminsalz, N,N'-Dibenzylethylendiaminsalz etc.) sowie Salze mit Aminosäuren (z.B. Argininsalz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz etc.) und dergleichen gebildet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (I) bis (XIV) lassen beispielsweise für Doppelbindungen enthaltende oder chirale Gruppen der Substituenten R oder A oder B oder Y oder Z oder X das Auftreten räumlicher Isomere zu. Die erfindungsgemäße Verwendung der Verbindungen umfaßt alle räumlichen Isomere sowohl als Reinstoffe als auch in Form ihrer Mischungen.

Zu pharmazeutisch akzeptablen Salzen der Aminohydrophosphonsäurederivate gehören Salze, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in ihrer protonierten Form als Ammoniumsalz anorganischer oder organischer Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, p-Toluolsulfonsäure, bilden.

Pharmazeutisch besonders geeignet sind auch die Salze, die durch geeignete Auswahl von  $X_3$  ( $X_{I3}$  bis  $X_{V3}$ ) und  $X_4$  ( $X_{I4}$  bis  $X_{V4}$ ) sowie  $X_{III}$  und  $X_{II2}$  gebildet werden, wie Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Ammoniumsalz, Ethanolaminsalz, Triethylaminsalz, Dicyclohexylaminsalz und Salze einer Aminosäure wie Argininsalz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz.

Die erfindungsgemäßen Kombinationspräparate enthalten einen oder mehrere Hemmer des Fettstoffwechsels. Es können sowohl Inhibitoren eingesetzt werden, die die Aufnahme von Fetten regulieren, als auch Inhibitoren, die die Synthese der Fette regulieren. Zu den Inhibitoren gehören Anionenaustauscher, bevorzugt Cholestyramin und Colestipol,  $\beta$ -Sitosterin, Nikotinsäuren und ihre Derivate, wie Nikotinylalkohol, Clofibrate und ihre Derivate, wie Clofibrinsäureethylester, sowie ihre Analoga, wie Bezafibrat, Fenofibrat und Gemfibrozil, und Probucol.

Zu den Inhibitoren, die die Synthese von Fetten regulieren, gehören HMG-CoA-Synthetase-Inhibitoren, HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, bevorzugt Lovastatin, Mevastatin, Simvastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Pravastatin und Cerivastatin, Inhibitoren der Squalen-Synthetase, bevorzugt Pyrophosphate, Pyrophosphatderivate, Biphosphonsäurederivate, Phosphinylmethylphosphonsäurederivate, Phosphinylformylderivate, Phosphonocarboxylderivate, Phosphonosulfonsäurederivate, Phosphinylmethylphosphonsäurederivate, Inhibitoren

der Squalen-Epoxidase und andere Inhibitoren der Cholesterinsynthese.

Bevorzugt sind Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase und Inhibitoren der Squalen-Synthetase.

Von den Bisphosphonaten sind insbesondere Clodronat, Etidronat, Pamidronat, Ibandronat, Alendronat, Zoledronat, Risedronat, Tiludronat und Cimadronat bevorzugt.

Die infektiös wirkenden Verbindungen und Ester derselben sowie Salze derselben zeigen bei gleichzeitiger, getrennter oder abgestufter Verabreichung mit Hemmern der Fettstoffwechselsynthese eine starke zytotoxische Wirksamkeit gegenüber ein- und mehrzelligen Parasiten, Pilzen, Bakterien und virusinfizierten Zellen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind für die Behandlung von Infektionskrankheiten brauchbar, die durch Parasiten, Pilze, Bakterien oder Viren bei Mensch und Tier verursacht werden. Die Verbindungen sind auch für den Einsatz zur Vorbeugung dieser Erkrankungen geeignet.

Die Kombinationspräparate sind gegen einzellige Parasiten (Protozoen) wirksam, insbesondere gegen Erreger der Malaria und der Schlafkrankheit sowie der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose.

Sie sind daher insbesondere als Malaria- und Schlafkrankheitsprophylaxe und als Prophylaxe der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose geeignet.

Die erfindungsgemäßen Kombinationspräparate sind insbesondere gegen die folgenden Bakterien einsetzbar:

Bakterien der Familie Propionibacteriaceae, insbesondere der Gattung Propionibacterium, insbesondere die Art Propionibacterium acnes; Bakterien der Familie Actinomycetaceae, insbesondere der Gattung Actinomyces; Bakterien der Gattung Corynebacterium, insbesondere die Arten Corynebacterium diphtheriae und Corynebacterium pseudotuberculosis; Bakterien der Familie Mycobacteriaceae, der Gattung Mycobacterium, insbesondere die Arten Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis und Mycobacterium avium; Bakterien der Familie Chlamydiaceae, insbesondere die Spezies Chlamydia trachomatis und Chlamydia psittaci; Bakterien der Gattung Listeria, insbesondere die Art Listeria mo-



nocytogenes; Bakterien der Art *Erysipelthrix rhusiopathiae*; Bakterien der Gattung *Clostridium*; Bakterien der Gattung *Yersinia*, der Spezies *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia enterocolitica* und *Yersinia ruckeri*; Bakterien der Familie *Mycoplasmataceae*, der Gattungen *Mycoplasma* und *Ureaplasma*, insbesondere die Art *Mycoplasma pneumoniae*; Bakterien der Gattung *Brucella*; Bakterien der Gattung *Bordetella*; Bakterien der Familie *Neisseriaceae*, insbesondere der Gattungen *Neisseria* und *Moraxella*, insbesondere die Arten *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* und *Moraxella bovis*; Bakterien der Familie *Vibrionaceae*, insbesondere der Gattungen *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas* und *Photobacterium*, insbesondere die Arten *Vibrio cholerae*, *Vibrio anguillarum* und *Aeromonas salmonicida*; Bakterien der Gattung *Campylobacter*, insbesondere die Arten *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* und *Campylobacter fetus*; Bakterien der Gattung *Helicobacter*, insbesondere die Art *Helicobacter pylori*; Bakterien der Familien *Spirochaetaceae* und der *Leptospiraceae*, insbesondere der Gattungen *Treponema*, *Borrelia* und *Leptospira*, insbesondere *Borrelia burgdorferi*; Bakterien der Gattung *Actinobacillus*; Bakterien der Familie *Legionellaceae*, der Gattung *Legionella*; Bakterien der Familie *Rickettsiaceae* und Familie *Bartonellaceae*; Bakterien der Gattungen *Nocardia* und *Rhodococcus*; Bakterien der Gattung *Dermatophilus*; Bakterien der Familie *Pseudomonadaceae*, insbesondere der Gattungen *Pseudomonas* und *Xanthomonas*; Bakterien der Familie *Enterobacteriaceae*, insbesondere der Gattungen *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia* und *Shigella*; Bakterien der Familie *Pasteurellaceae*, insbesondere der Gattung *Haemophilus*; Bakterien der Familie *Micrococcaceae*, insbesondere der Gattungen *Micrococcus* und *Staphylococcus*; Bakterien der Familie *Streptococcaceae*, insbesondere der Gattungen *Streptococcus* und *Enterococcus* und Bakterien der Familie *Bacillaceae*, insbesondere der Gattungen *Bacillus* und *Clostridium*.

Damit eignen sich die erfindungsgemäßen Kombinationspräparate zur Behandlung der Diphtherie, der *Acne vulgaris*, der Listeriosen, des Rotlaufs bei Tieren, der Gasbrand beim Mensch und beim Tier, Pararanschbrand bei Mensch und Tier, Tuberkulose bei Mensch und Tier, Lepra, und weitere Mykobakteriosen bei Mensch und Tier, der Paratuberkulose der Tiere, Pest, mesenterialen Lymphadenitis und Pseudotuberkulose bei Mensch und Tier, Cholera, Legionärskrankheit, Borreliose bei Mensch und Tier, Leptospirosen bei Mensch und Tier, Syphilis, *Campylobacter*-Enteritiden bei Mensch und Tier, *Moraxella*-Keratokonjunktivitis und Serositis der Tiere, Brucellosen der Tiere und des Menschen, Milzbrand bei Mensch und Tier, Aktinomykose bei Mensch und Tier, Streptotrichosen, Psittakose/Ornithose bei Tieren, und Q-Fieber und Ehrlichiose.

Weiter ist der Einsatz nützlich bei der *Helicobacter*-Eradikationstherapie bei Ulcera des Magendarmtraktes.

Es können auch weitere Kombinationen mit einem weiteren Antibiotikum zur Behandlung der

obengenannten Erkrankungen eingesetzt werden. Für Kombinationspräparate mit anderen Antiinfektiva eignen sich insbesondere Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamid, Streptomycin, Protionamid und Dapson zur Behandlung der Tuberkulose.

Die erfindungsgemäßen Kombinationspräparate sind ferner insbesondere bei Infektionen mit folgenden Viren einsetzbar:

Parvoviridae: Parvoviren, Dependoviren, Densoviren; Adenoviridae: Adenoviren, Mastadenoviren, Aviadenoviren; Papovaviridae: Papovaviren, insbesondere Papillomaviren (sogenannte Warzenviren), Polyomaviren, insbesondere JC-Virus, BK-Virus, und Miopapovaviren; Herpesviridae: Alle Herpesviren, insbesondere Herpes-Simplex-Viren, der Varizellen/Zoster-Viren, menschlicher Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Viren, alle humanen Herpesviren, humanes Herpesvirus 6, Humanes Herpesvirus 7, humanes Herpesvirus 8; Poxviridae: Pockenviren, Orthopox-, Parapox-, Molluscum-Contagiosum-Virus, Aviviren, Capriviren, Leporipoxviren; alle primär hepatotropen Viren, Hepatitisviren: Hepatitis-A-Viren, Hepatitis-B-Viren, Hepatitis-C-Viren, Hepatitis-D-Viren, Hepatitis-E-Viren, Hepatitis-F-Viren, Hepatitis-G-Viren; Hepadnaviren: sämtliche Hepatitisviren, Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-D-Viren; Picornaviridae: Picornaviren, alle Enteroviren, alle Polioviren, alle Coxsackieviren, alle Echoviren, alle Rhinoviren, Hepatitis-A-Virus, Aphthoviren; Calciviridae: Hepatitis-E-Viren; Reoviridae: Reoviren, Orbiviren, Rotaviren; Togaviridae: Togaviren, Alphaviren, Rubiviren, Pestiviren, Rubellavirus; Flaviviridae: Flaviviren, FSME-Virus, Hepatitis-C-Virus; Orthomyxoviridae: Alle Influenzaviren; Paramyxoviridae: Paramyxoviren, Morbillivirus, Pneumovirus, Masernvirus, Mumpsvirus; Rhabdoviridae: Rhabdoviren, Rabiesvirus, Lyssavirus, viskulares Stomatitisvirus; Coronaviridae: Coronaviren; Bunyaviridae: Bunyaviren, Nairovirus, Phlebovirus, Uukuvirus, Hantavirus; Arenaviridae: Arenaviren, lymphozytäres Choriomeningitis-Virus; Retroviridae: Retroviren, alle HTL-Viren, humanes T-cell Leukämie-Virus, Oncornaviren, Spumaviren, Lentiviren, Alle HI-Viren; Filoviridae: Marburg- und Ebolavirus; Slow-virus-Infektionen, Prionen; Onkoviren, Leukämie-Viren.

Die erfindungsgemäßen Präparate sind somit zur Bekämpfung folgender viraler Infekte geeignet:

Eradikation von Papillomaviren zur Vorbeugung von Tumoren, insbesondere von Tumoren der Geschlechtsorganen verursacht durch Papillomaviren beim Menschen, Eradikation von JC-Viren und BK-Viren, Eradikation von Herpesviren, Eradikation humaner Herpesviren 8 zur Behandlung der Kaposi-Sarkoma, Eradikation von Zytomegalie-Viren vor Transplantationen, Eradikation von Epstein-Barr-Viren vor Transplantation und zur Vorbeugung von Epstein-Barr-Viren-assoziierten Tumoren, Eradikation von Hepatitisviren zur Behandlung von chronischen Leber-Erkrankungen und zur Vorbeugung von Lebertumoren und Leberzirrhosen, Eradikation von Coxsackieviren bei Kardiomyopathien, Eradikation von Coxsackieviren bei Diabetes-mellitus-Patienten, Eradikation von Immunschwäche-Viren in Mensch und

Tier, Behandlung von Begleitinfektionen in AIDS-Patienten, Behandlung von Entzündungen viraler Genese des Respirationstraktes (Larynxpapillome, Hyperplasien, Rhinitis, Pharyngitis, Bronchitis, Pneumonien), der Sinnesorgane (Keratokonjunktivitis), des Nervensystems (Poliomyelitis, Meningoenzephalitis, Enzephalitis, subakute sklerosierende Panenzephalitis, SSPE, progressive multifokale Leukoenzephalopathie, Lymphozytäre Choriomeningitis), des Magen-Darm-Traktes (Stomatitis, Gingivostomatitis, Ösophagitis, Gastritis, Gastroenteritis, Durchfallerkrankungen), der Leber und des Gallensystems (Hepatitis, Cholangitis, hepatozelluläres Karzinom), des lymphatischen Gewebes (Mononukleose, Lymphadenitis), des hämatopoetischen Systems, der Geschlechtsorgane (Mumpsorchitis), der Haut (Warzen, Dermatitis, Herpes labialis, Fieberbläschen, Herpes Zoster, Gürtelrose), der Schleimhäute (Papillome, Konjunktivapapillome, Hyperplasien, Dysplasien), des Herz-Blutgefäß-Systems (Arteriitis, Myokarditis, Endokarditis, Perikarditis), des Nieren-Harnweg-Systems, der Geschlechtsorgane (Anogenitale Läsionen, Warzen, Genitalwarzen, spitzen Kondylome, Dysplasien, Papillome, Zervixdysplasien, Condylomata acuminata, Epidermodysplasia verruciformis), der Bewegungsorgane (Myositis, Myalgien), Behandlung der Maul- und Klauenseuche der Paarhufer, des Colorado-Zeckenfiebers, des Dengue-Syndroms, des hämorrhagischen Fiebers, der Frühsommermeningoenzephalitis (FSME) und des Gelbfiebers.

Die Mittel sind geeignet zur Kombination mit anderen Mittel mit antiviralen Eigenschaften.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, hierzu gehören im allgemeinen pharmazeutisch verträgliche Salze, Ester, ein Salz eines solchen Esters, oder aber Verbindungen, die bei Applikation die erfindungsgemäßen Verbindungen als Stoffwechselprodukte oder Abbauprodukte bereitstellen, auch "Prodrugs" genannt, können für die Verabreichung in irgendeiner geeigneten Weise analog zu bekannten antiinfektios wirkenden Mitteln (gemischt mit einem nicht toxischen pharmazeutisch akzeptablen Träger) zubereitet werden.

Das erfindungsgemäße Kombinationspräparat kann in Verbindung mit nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen verabreicht werden. Darunter sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

Als pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays genannt. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z. B. Stärken, Milchezucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z. B. Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z. B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z. B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumcarbonat, (e)

Lösungsverzögerer, z. B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger, z. B. quarternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z. B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z. B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel, z. B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyethylenglykole oder Gemische der unter (a) bis (i) aufgeführten Stoffe. Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen in andere Trägermaterialien wie zum Beispiel Kunststoffe, (Kunststoffketten zur lokalen Therapie), Kollagen oder Knochenzement eingearbeitet werden.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthaltenden Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, daß sie die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z. B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Polyethylenglykole, Fette, z. B. Kakaofett und höhere Ester (z. B. C14-Alkohol mit C16-Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silikone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polymidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z. B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, enthalten.

Lösungen und Emulsionen können neben den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

Suspensionen können den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z.B. Wasser, Ethylalkohol, Propylenglykol, Suspendiermittel, z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit- und Sorbitan-Ester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Der oder die Wirkstoffe der Formeln (I) bis (XIV) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen, vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5 Gew.-%, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein. Das Verhältnis zwischen den einzelnen zu kombinierenden Stoffen hängt jeweils vom einzelnen Wirkstoff an. So sind Wirkstoffe vertreten, die einer Regeldosis von 0,1 mg/kg Körpergewicht pro Tag (Ibandronat und Alendronat), 0,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag (Mevastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin), 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag (Pamidronat) gegeben werden.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den Verbindungen der Formel (I) bis (XIV) und den Hemmern des Fettstoffwechsels auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe, wie antivirale, antiparasitäre, antimycotisch oder antibakteriell wirksame Mittel, enthalten.

So können die erfindungsgemäßen Kombinationspräparate ferner Sulfonamid, Sulfadoxin, Artemisinin, Atovaquon, Chinin, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin, Halofantrin, Pyrimethamin, Artesin, Tetracycline, Doxycyclin, Proguanil, Metronidazol, Praziquantil, Niclosamid, Mebendazol, Pyrantele, Tiabendazol, Diethylcarbazin, Piperazin, Pyriproxyfen, Metrifonate, Oxamniquin, Bithionol oder Suramin oder mehreren dieser Substanzen enthalten.

Bevorzugt werden Lovastatin, Atorvastatin, Simvastatin, Mevastatin, Pravastatin und Fluvastatin oral verabreicht, wobei Pravastatin und Fluvastatin in aktiver Form verabreicht werden.

Im allgemeinen ist es sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin vorteilhaft, den oder die Wirkstoffe der Formel (I) und (V) in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 600, vorzugsweise 1 bis 200 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 0,5 bis etwa 200, insbesondere 1 bis 60 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Patienten, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zube-

reitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.

Es erweist sich als vorteilhaft, die Inhibitoren des Fettstoffwechsels in den bekannten Dosierungsbereichen zu geben, die von der Behandlung von Störungen des Fettstoffwechsels und des Calcium- und Phosphathaushaltes bekannt sind. Es handelt sich hierbei um Gesamtmengen von etwa 0,005 bis etwa 200, vorzugsweise 0,01 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe (Inhibitoren des Fettstoffwechsels) vorzugsweise in Mengen von etwa 0,002 bis etwa 50, insbesondere 0,01 bis 10 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Patienten, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt. So ist bei Aminobisphosphonaten zu beachten, daß ihre Resorbierbarkeit sehr niedrig ist. Diese Eigenschaft ist bei Befall des Darmes (zum Beispiel im Fall der Amöbenruhr) von Vorteil. Hier werden Dosen von bis zu 10 mg/kg Körpergewicht Pamidronat oral gegeben. Zur Injektion reichen in der Regel Dosen bis zu 2 mg/kg Körpergewicht aus.

So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der obengenannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch den Fachmann aufgrund seines Fachwissens erfolgen.

Die erfindungsgemäßen Kombinationspräparate können für Tiere in den üblichen Konzentrationen und Zubereitungen zusammen mit dem Futter bzw. mit Futterzubereitungen oder mit dem Trinkwasser gegeben werden.

Die Kombinationspräparate können gleichzeitig, getrennt oder zeitlich abgestuft verabreicht werden.

### **Beispiel**

#### **Herstellung antiinfektiös wirkender Mittel**

##### **Präparat für die Injektion**

(1) Die erforderliche Menge der sterilen antiinfektiös wirkenden Mittel, 500 mg 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-propyl-phosphonsäure-mononatriumsalz und 90 mg 3-Amino-1-hydroxy-propyliden-1,1-bisphosphonsäuredinatriumsalz werden in Fläschchen oder Ampullen

verteilt. Die Fläschchen werden zum Ausschluß von Bakterien hermetisch abgeschlossen. Für Injektionen wird in jeweils 500 ml physiologischer Kochsalz-Lösung aufgenommen und verabreicht.

Im wesentlichen in gleicher Weise, wie vorstehend unter (1) beschrieben wurde, wurden weitere injizierbare Präparate der antiinfektiös wirksamen Mittel hergestellt:

(2) 250 mg 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz und 1 mg 3-methylpentylamino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonsäuredinatriumsalz werden als Wirkstoff für die Injektionen verwendet.

(3) 250 mg 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-trans-1-propenylphosphonsäure-mononatriumsalz und 90 mg 3-Amino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonsäuredinatriumsalz werden als Wirkstoff für die Injektionen verwendet.

#### Herstellung von Tabletten:

Eine geeignete Tablettenrezeptur wird durch die folgende Mischung gebildet:

3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)- propylphosphonsäure-mononatriumsalz	200 mg
Lovastatin	10 mg
Mannit	400 mg
Stärke	50 mg
Magnesiumstearat	10 mg

#### Herstellung von Kapseln

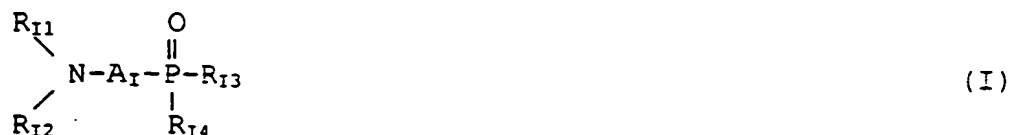
3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)- propylphosphonsäure-monokaliumsalz	300 mg
Simvastatin	10 mg
Magnesiumstearat	15 mg

Die vorstehenden Bestandteile wurden vermischt und dann in eine harte Gelatinekapsel in herkömmlicher Weise eingebracht.

Patentansprüche

1. Kombinationspräparat, enthaltend als Wirkstoffe mindestens eine antiinfektiös wirkende Verbindung, die den 2-C-Methylerythrose-4-Stoffwechselweg hemmt, und mindestens einen Fettstoffwechselhemmer, wobei der Fettstoffwechselhemmer und die antiinfektiös wirkende Verbindung nicht identisch sind.
2. Kombinationspräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Hemmer des Fettstoffwechsels aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Cholestyramin,  $\beta$ -Sitosterin, Colestipol, Probucol, Nicotinsäure, Nicotinylalkohol, Clofibrinsäurederivate und Analoga der Clofibrinsäurederivate, HMG-CoA-Synthetase-Inhibitoren, HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, Squalen-Synthetase-Inhibitoren und Squalen-Epoxidase-Inhibitoren besteht.
3. Kombinationspräparat nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Hemmern des Fettstoffwechsels um Hemmer der Squalen-Synthetase, insbesondere Pyrophosphaten, Pyrophosphatderivaten, Bisphosphonsäurederivaten, Phosphinylmethylphosphonsäurederivaten, Phosphinylformylderivaten, Phosphonocarboxyderivaten, Phosphonosulfonsäurederivaten, Phosphinylmethylphosphonsäurederivaten handelt.
4. Kombinationspräparat nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Hemmern des Fettstoffwechsels um Hemmer der HMG-CoA-Reduktase, insbesondere Lovastatin, Atorvastatin, Mevastatin, Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin und Cerivastatin handelt.
5. Kombinationspräparat nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Hemmern des Fettstoffwechsels um Clofibrinsäurederivate und ihre Analoga, insbesondere Gemfibrozil, Fenofibrat, Bezafibrat, Clofibrat, Ciprofibrat und Clinofibrat handelt.
6. Kombinationspräparat nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Hemmern des Fettstoffwechsels um Bisphosphonsäurederivate, insbesondere Clodronsäurederivaten, Etidronsäurederivaten, Pamidronsäurederivaten, insbesondere Pamidronat, Ibandronsäurederivaten, insbesondere Ibandronat, Alendronsäurederivaten, insbesondere Alendronat, Zoledronsäurederivaten, insbesondere Zoledronat, Risedronsäurederivaten, Tiludronsäurederivaten und Cimadronsäurederivaten handelt.
7. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, enthaltend als Wirkstoff mindestens ein Aminohydrocarbylphosphonsäurederivat der allgemeinen Formel (I)





wobei  $\text{R}_{11}$  und  $\text{R}_{12}$  gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, OH, ein substituiertes und unsubstituiertes Acyl, ein substituiertes und unsubstituiertes Alkyl, ein substituiertes und unsubstituiertes Aryl, ein substituiertes und unsubstituiertes Cycloalkyl, ein substituiertes und unsubstituiertes Aralkyl, und einen substituierten und unsubstituierten heterocyclischen Rest besteht,

$\text{R}_{13}$  und  $\text{R}_{14}$  aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus substituiertem und unsubstituiertem Alkyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen,  $\text{X}_{13}$  und  $\text{X}_{14}$  besteht, wobei  $\text{X}_{13}$  und  $\text{X}_{14}$  gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, und

$\text{A}_1$  für einen Alkylenrest, Alkenylenrest oder Hydroxyalkylenrest steht oder der folgenden Formel (IA):

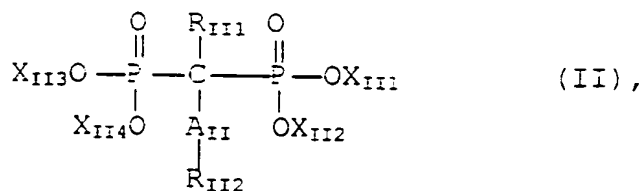


entspricht, wobei ein oder mehrere der Kohlenstoffatome, ausgewählt aus der Gruppe  $\text{C}_{13}$ ,  $\text{C}_{14}$ ,  $\text{C}_{15}$ , mitsamt ihren Substituenten auch wegfallen können, und mindestens ein vorliegender Substituent von  $\text{B}_1$  bis  $\text{B}_{10}$  eine  $\text{C}_{3-8}$ -Cycloalkyl-( $\text{C}_{0-9}$ )-alkylgruppe ist, wobei sowohl die  $\text{C}_{3-8}$ -Cycloalkylgruppe als auch die  $\text{C}_{0-9}$ -Alkylgruppe ein oder mehrere Doppelbindungen aufweisen können und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppe durch Stickstoff-, Sau-

61

erstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können, und wobei sowohl die Cycloalkylgruppe als auch die Alkylgruppe mit Hydroxy-, Halogen-, Amino-, Oxogruppen mit verzweigten oder unverzweigten C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppen und C<sub>2-9</sub>-Alkenylgruppen substituiert sein können, wobei die C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppen und C<sub>2-9</sub>-Alkenylgruppen mit Wasserstoff-, Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein können, und die restlichen vorliegenden Substituenten B<sub>11</sub> bis B<sub>110</sub> aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxy-, Halogen-, Aminogruppen, C<sub>1-26</sub>-Alkylresten, C<sub>1-26</sub>-Alkoxyresten, C<sub>1-26</sub>-Alkoxy-C<sub>1-26</sub>-Alkylresten besteht oder beide Substituenten eines C-Atoms zusammen eine Oxogruppe bilden, wobei jeder C<sub>1-26</sub>-Alkylrest und jeder C<sub>1-26</sub>-Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppelbindungen ungesättigt sein kann und mit Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein kann.

8. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, enthaltend als Wirkstoff mindestens eine Bisphosphonsäure nach der allgemeinen Formel



worin X<sub>II1</sub>, X<sub>II2</sub>, X<sub>II3</sub>, X<sub>II4</sub>, die gleich oder verschieden sein können, aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Metallen der 1., 2. und 3. Hauptgruppe des periodischen Systems, wie Na, K, Ca, Mg, Al sowie substituiertem und unsubstituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht,

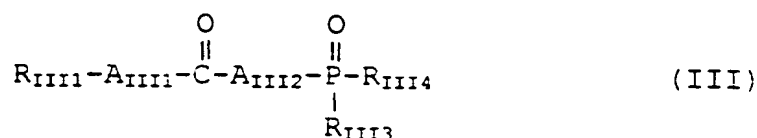
A<sub>II</sub>, das auch weggelassen kann, aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkylen, Alkenylen und Hydroxyalkylen besteht,

R<sub>II1</sub>, R<sub>II2</sub>, die gleich oder verschieden sein können, aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, OH, -NH<sub>2</sub>, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest und -SR<sub>II3</sub>, Cl und -NR<sub>II3</sub>R<sub>II4</sub> besteht, worin

R<sub>II3</sub>, R<sub>II4</sub>, die gleich oder verschieden sein können, aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, OH, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl und substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht, oder

deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Ester sowie Salze der Ester oder Verbindungen, die bei Applikation die zu verabreichenden Verbindungen als Stoffwechsel- oder Abbauprodukte bilden.

9. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, enthaltend als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (III):



wobei  $\text{R}_{\text{III1}}$  aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus H, einem substituierten und unsubstituierten Acyl, einem substituierten und unsubstituierten Alkyl, einem substituierten und unsubstituierten Hydroxyalkyl, einem substituierten und unsubstituierten Alkenyl, einem substituierten und unsubstituierten Alkynyl, einem substituierten und unsubstituierten Aryl, einem substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl, einem substituierten und unsubstituierten Aralkyl, einem substituierten und unsubstituierten heterocyclischen Rest, Halogen und  $\text{OX}_{\text{III1}}$  besteht, wobei  $\text{X}_{\text{III1}}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, einem substituierten und unsubstituierten Acyl, einem substituierten und unsubstituierten Alkyl, einem substituierten und unsubstituierten Hydroxyalkyl, einem substituierten und unsubstituierten Alkenyl, einem substituierten und unsubstituierten Alkynyl, einem substituierten und unsubstituierten Aryl, einem substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl, einem substituierten und unsubstituierten Aralkyl, einem Silyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen besteht,

$\text{R}_{\text{III4}}$  und  $\text{R}_{\text{III3}}$  gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, einem substituierten und unsubstituierten Acyl, einem substituierten und unsubstituierten Alkyl, einem substituierten und unsubstituierten Hydroxyalkyl, einem substituierten und unsubstituierten Alkenyl, einem substituierten und unsubstituierten Alkynyl, einem substituierten und unsubstituierten Aryl, einem substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl, einem substituierten und unsubstituierten Aralkyl, einem substituierten und unsubstituierten heterocyclischen Rest, Halogen und  $\text{OX}_{\text{III4}}$  und  $\text{OX}_{\text{III3}}$  besteht, wobei  $\text{X}_{\text{III4}}$  und  $\text{X}_{\text{III3}}$  aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, einem Silyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylen-

diamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, und

$A_{III1}$  und  $A_{III2}$ , von denen eines oder auch beide wegfallen können, gleich oder verschieden sind und für einen Alkylrest, Alkenylrest, einen Oxo-Rest, einen Hydroxyrest oder Oxo-hydroxyalkylrest stehen.

10. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, enthaltend als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV):



in der  $R_{IV1}$  und  $R_{IV2}$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen,  $OX_{IV1}$  und  $OX_{IV2}$  besteht,

wobei  $X_{IV1}$  und  $X_{IV2}$  gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht,  $B_{IV}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus der Ethergruppe (IVA)



besteht, wobei  $A_{IV1}$  und  $A_{IV2}$ , von denen  $A_{IV2}$  auch wegfallen kann, gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Alkylrest, Alkenylrest und Hydroxyalkylrest besteht,

der Ketogruppe (IVB)



wobei  $A_{IV3}$  und  $A_{IV4}$ , von denen eines oder auch beide auch wegfallen können, gleich oder

verschieden sind, aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Alkylrest, Alkenylrest und Hydroxyalkylrest besteht,

und 5- und 6-gliedrige cyclische, insbesondere heterocyclischen Verbindungen, die außer Kohlenstoff mindestens ein Heteroatom als Ringglied enthalten, wobei das Heteroatom aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Sauerstoff und Stickstoff besteht, besteht,

$R_{IV3}$  und  $R_{IV4}$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen,  $OX_{IV3}$  oder  $OX_{IV4}$  besteht, wobei  $X_{IV3}$  oder  $X_{IV4}$  gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Amide und Salze der Ester.

11. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, enthaltend als Wirkstoff mindestens ein Phosphonsäurederivat der allgemeinen Formel (V):



wobei  $A_{V1}$  und  $A_{V2}$ , von denen beide oder eines auch wegfallen kann, gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die einen Alkylrest, einen Alkenylrest und einen Hydroxyalkylrest enthält, und vorzugsweise die Kohlenstoffkette  $-\text{A}_{V1}-\text{CHOH}-\text{A}_{V2}-$  aus 2 bis 5 Kohlenstoffatomen besteht, besonders bevorzugt aus 3-4 Kohlenstoffatomen besteht,

$B_V$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Rest der Formel (VA)



wobei  $\text{R}_{\text{V}1}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, OH, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest und Halogen besteht, aus einem Rest der Formel (VB)



wobei  $\text{R}_{\text{V}2}$ ,  $\text{R}_{\text{V}3}$  und  $\text{R}_{\text{V}4}$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen besteht, und einem Rest der Formel (VC)



ausgewählt ist,

wobei  $\text{R}_{\text{V}5}$ ,  $\text{R}_{\text{V}6}$  und  $\text{R}_{\text{V}7}$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, OH, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen besteht,

besteht,

wobei  $\text{X}_{\text{V}3}$  oder  $\text{X}_{\text{V}4}$  gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt

sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxylalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Amide und Salze der Ester.

12. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, enthaltend als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (VI):



wobei  $\text{R}_{\text{VI}3}$  und  $\text{R}_{\text{VI}4}$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen,  $\text{OX}_{\text{VI}3}$  oder  $\text{OX}_{\text{VI}4}$  besteht,

wobei  $\text{X}_{\text{VI}3}$  oder  $\text{X}_{\text{VI}4}$  gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht,

und  $\text{B}_{\text{VI}}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus der Gruppe (VIA)

67



und der Gruppe (VIB)



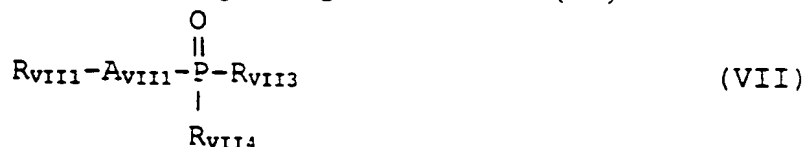
besteht,

wobei  $A_{VI}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Alkylenaminrest, einem Alkenylenaminrest, einem Hydroxyalkylenaminrest, einem Alkyleniminrest, einem Alkenyleniminrest und einem Hydroxyalkyleniminrest besteht, wobei sich das Stickstoffatom in der Kette befindet, die das Phosphoratom mit dem Stickstoffatom der Gruppe



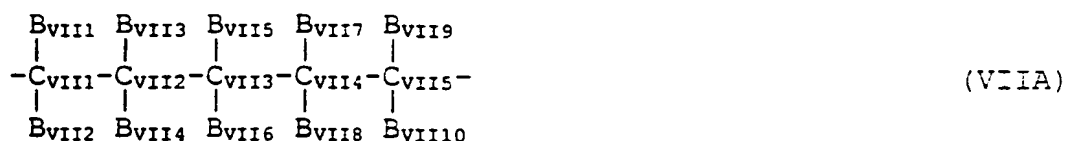
in der  $R_{VI1}$  und  $R_{VI2}$  in Gruppe (VIA) gleich oder verschieden sind und  $R_{VI1}$  und  $R_{VI2}$  für die Gruppe (VIA) und  $R_{VI1}$  für die Gruppe (VIB) aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen,  $OX_{VI1}$  und  $OX_{VI2}$  besteht, wobei  $X_{VI1}$  und  $X_{VI2}$  gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht, oder deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Amide und Salze der Ester.

13. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, enthaltend als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (VII):





in der A<sub>VII</sub> aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem (C<sub>1-9</sub>)-Alkylrest, der ein oder mehrere Doppelbindungen aufweisen kann und mit Hydroxy-, Halogen-, Amino-, Oxogruppen mit verzweigten oder unverzweigten C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppen und C<sub>2-9</sub>-Alkenylgruppen substituiert sein kann, wobei die C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppen und C<sub>2-9</sub>-Alkenylgruppen mit Wasserstoff-, Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein können, -C-O-C- und -C-N-C- besteht, wobei die Kohlenstoffatome von -C-O-C- und -C-N-C- mit einem Alkyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen oder Hydroxygruppen substituiert sein können, oder in der A<sub>VII</sub> der folgenden Formel (VIIA) entspricht:



wobei ein oder mehrere der Kohlenstoffatome, ausgewählt aus der Gruppe C<sub>VII3</sub>, C<sub>VII4</sub>, C<sub>VII5</sub>, mitsamt ihren Substituenten auch wegfallen können, und mindestens ein vorliegender Substituent von B<sub>VII1</sub> bis B<sub>VII10</sub> eine C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-(C<sub>0-9</sub>)-alkylgruppe ist, wobei sowohl die C<sub>3-8</sub>-Cycloalkylgruppe als auch die C<sub>0-9</sub>-Alkylgruppe ein oder mehrere Doppelbindungen aufweisen können und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppe durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können, und wobei sowohl die Cycloalkylgruppe als auch die Alkylgruppe mit Hydroxy-, Halogen-, Amino-, Oxogruppen mit verzweigten oder unverzweigten C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppen und C<sub>2-9</sub>-Alkenylgruppen substituiert sein können, wobei die C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppen und C<sub>2-9</sub>-Alkenylgruppen mit Wasserstoff-, Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein können, und die restlichen vorliegenden Substituenten B<sub>VII1</sub> bis B<sub>VII10</sub> aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxy-, Halogen-, Aminogruppen, C<sub>1-26</sub>-Alkylresten, C<sub>1-26</sub>-Alkoxyresten, C<sub>1-26</sub>-Alkoxy-C<sub>1-26</sub>-Alkylresten besteht oder beide Substituenten eines C-Atoms zusammen eine Oxogruppe bilden, wobei jeder C<sub>1-26</sub>-Alkylrest und jeder C<sub>1-26</sub>-Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppelbindungen ungesättigt sein kann und mit Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein kann,

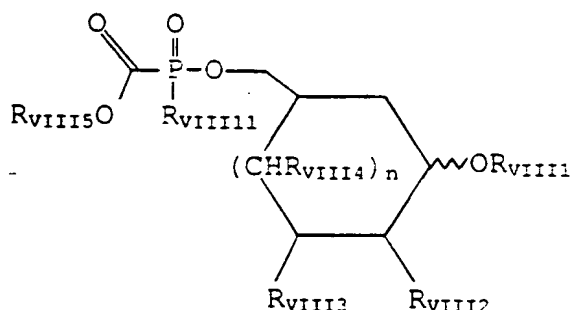
in der R<sub>VIII</sub> aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus 5- und 6-gliedrigen Heterocyclen mit ein oder zwei Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatomen im Ring besteht, wobei der Heterocyclus gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und mit Hydroxy-, Halogen-, Amino-, Oxogruppen und mit verzweigten oder unverzweigten C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppen und C<sub>2-9</sub>-Alkenylgruppen substituiert sein kann, wobei die C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppen und C<sub>2-9</sub>-Alkenylgruppen gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein können und mit Wasserstoff-, Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein können,

in der R<sub>VII3</sub> und R<sub>VII4</sub> gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1-26</sub>-alkyl, sub-

stituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen, OX<sub>VIII3</sub> und OX<sub>VIII4</sub> besteht,

wobei X<sub>VIII3</sub> und X<sub>VIII4</sub> gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy-C<sub>1-26</sub>-alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Amide und Salze der Ester.

14. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, enthaltend als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (VIII):



wobei die gezackte Linie eine Bindung wiedergibt, die entweder α- oder β-Konfiguration hat, n 0 oder 1 ist,

in der R<sub>VIII1</sub> aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1-26</sub>-alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen und OX<sub>VIII1</sub> besteht,

wobei X<sub>VIII1</sub> aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy-C<sub>1-26</sub>-alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkynyl, sub-

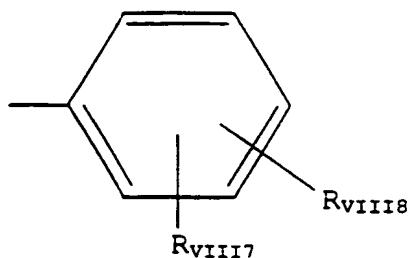
stituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylen-diamin oder Aminosäuren ableiten, besteht,

$R_{VIII1}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus  $C_{1-24}$ -Alkylresten,  $C_{2-24}$ -Alkenylresten,  $C_{2-24}$ -Alkapolyenylresten, die 2 bis 6 Doppelbindungen enthalten,  $C_{2-24}$ -Alkinylresten,  $C_{3-8}$ -Cycloalkylresten,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl- $C_{1-24}$ -alkylresten und  $C_{1-12}$ -Alkoxy- $C_{1-12}$ -alkylresten besteht,

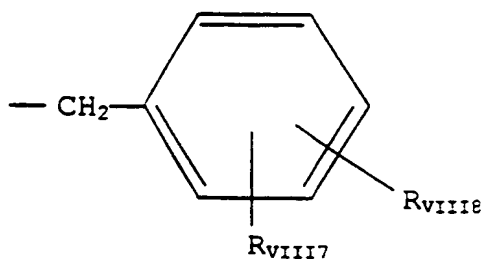
$R_{VIII2}$ ,  $R_{VIII3}$  und  $R_{VIII4}$  jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff-, Halogen-, Amino-, Acetyl-amino-, Azido- und  $XR_{VIII6}$ -Gruppen besteht, wobei X O oder S ist und  $R_{VIII6}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Wasserstoffrest, verzweigten oder unverzweigten  $C_{1-4}$ -Alkylresten und  $C_{2-4}$ -Alkenylresten besteht, wobei sowohl die  $C_{1-4}$ -Alkylreste als auch der  $C_{2-4}$ -Alkenylreste wahlweise mit Wasserstoff-, Amino-, Halogen- oder Oxogruppen substituiert sein können, oder

$R_{VIII2}$ ,  $R_{VIII3}$  und  $R_{VIII4}$  zusammen mit der jeweiligen geminalen Wasserstoffgruppe für eine Oxogruppe stehen,

$R_{VIII5}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff,  $C_{1-24}$ -Alkylgruppen,  $C_{3-8}$ -Cycloalkylgruppen,  $Ar(C_{1-24}$ -alkyl)gruppen, Arylgruppen, Acylgruppen, heterocyclischen Resten, Halogen besteht, wobei alle Reste verzweigt oder unverzweigt sein können und wahlweise mit Hydroxy-, Amino-, Halogen- oder Oxogruppen substituiert sein können und 2-6 Doppel- und Dreifachbindungen enthalten können oder  $R_{VIII5}$  ein Phenylrest der Formel VIIIA oder VIIIB ist,



(VIIIA)



(VIIIB)

wobei  $R_{VIII7}$  und  $R_{VIII8}$  gleich oder verschieden sind und an zwei beliebigen Positionen an den Phenylring gebunden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff-, Halogen-,  $C_{1-4}$ -Alkylresten,  $C_{1-4}$ -Alkoxyresten, Formyl-, Acetyl-, Propionyl-,

Butyrylresten, Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryloxyresten, C<sub>2-5</sub>-Alkoxycarbonylresten besteht, die alle verzweigt oder unverzweigt sein können, oder R<sub>7</sub> und R<sub>VIII8</sub> können zusammen eine unverzweigte gesättigte Alkylenkette mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen bilden, die an benachbarte Positionen gebunden ist, z.B. die 2,3-Positionen oder die 3,4-Positionen des Phenylrings, oder R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub> bilden zusammen einen Methylendioxyrest, einen 1,1-Ethylidendioxyrest oder einen 1,2-Ethylendioxyrest, die an die 2,3- oder 3,4-Positionen des Phenylrings gebunden sind, oder

R<sub>VIII5</sub> ist ausgewählt aus der Gruppe, die aus R<sub>VIII9</sub>COOCHR<sub>VIII10</sub>- und R<sub>VIII9</sub>OCOOCHR<sub>VIII10</sub>- besteht,

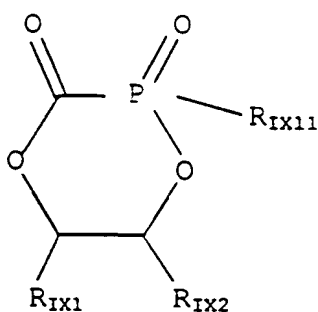
wobei R<sub>VIII9</sub> ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus C<sub>1-6</sub>-Alkylresten, C<sub>2-6</sub>-Alkenylresten, C<sub>2-6</sub>-Alkynylresten, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkylresten, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkylresten und C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkylresten besteht, wobei alle Reste verzweigt oder unverzweigt sein können und wahlweise mit Hydroxy-, Amino-, Halogen- oder Oxogruppen substituiert sein können, und

R<sub>10</sub> ein verzweigter oder unverzweigter C<sub>1-4</sub>-Alkylrest ist,

und wobei die Konfigurationen der Substituenten R<sub>VIII2</sub>, R<sub>VIII3</sub>, R<sub>VIII4</sub> und

R<sub>VIII5</sub>OCPO(OH)OCH<sub>2</sub>- in (VIII) unabhängig aus D-Glucos-, L-Glucos-, D-Galactos-, L-Galactos-, D-Mannos-, L-Mannos-, D-Talos-, L-Talos-, D-Allos-, L-Allos-, D-Altos-, L-Altos-, D-Gulons-, L-Gulons-, D-Idos- oder L-Idos- sind, wenn n 1 ist oder die Konfigurationen der Substituenten R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>5</sub>OCPO(OH)OCH<sub>2</sub>- in I unabhängig D-Ribos-, L-Ribos-, D-Arabinos-, L-Arabinos-, D-Xylos-, L-Xylos-, D-Lyxos- oder L-Lyxos- sind, wenn n 0 ist.

15. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, enthaltend als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (IX)



(IX)

wobei R<sub>IX11</sub> aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1-26</sub>-alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen und OX<sub>IX11</sub> besteht,

wobei X<sub>IX11</sub> aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubsti-

tuiertem C<sub>1-26</sub>-Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy-C<sub>1-26</sub>-alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylen-diamin oder Aminosäuren ableiten, besteht,

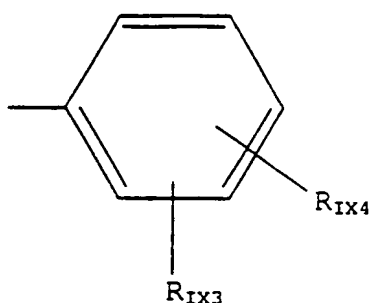
wobei R<sub>IX1</sub> und R<sub>IX2</sub> jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus C<sub>1-24</sub>-Alkylresten, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkylresten, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-24</sub>-alkylresten, C<sub>1-24</sub>-Alkoxyresten, C<sub>1-24</sub>-Alkylthio-resten, C<sub>1-24</sub>-Alkoxy-C<sub>1-24</sub>-alkylresten und C<sub>1-24</sub>-Alkylthio-C<sub>1-24</sub>-alkylresten, Acylresten, Arylresten, Aralkylresten, hetero-cyclischen Resten, Halogen und Wasserstoff besteht, und jeder C<sub>1-24</sub>-Alkylrest und C<sub>1-24</sub>-Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit 2 bis 6 Doppelbindungen ungesättigt sein kann und wahlweise mit Hydroxy-, Amino-, Mercapto-, Halogen-, Oxogruppen oder C<sub>1-24</sub>-Alkoxyresten, C<sub>1-24</sub>-Alkylcarbonyloxyresten, C<sub>1-24</sub>-Alkoxy-carbonyloxyresten, C<sub>1-24</sub>-Alkylthio-resten, C<sub>1-24</sub>-Alkylcarbonylthio-resten, C<sub>1-24</sub>-Alkylaminoresten, Di-(C<sub>1-24</sub>-Alkyl)aminoresten, C<sub>1-24</sub>-Alkylcarbonylaminoresten, C<sub>1-24</sub>-Alkyl-(C<sub>1-24</sub>-Alkylcarbonyl)aminoresten, C<sub>1-24</sub>-Alkoxy-carbonylaminoresten oder C<sub>1-24</sub>-Alkyl-(C<sub>1-24</sub>-Alkoxy-carbonyl)aminoresten substituiert sein kann, wobei jeder Aralkylrest, heterocyclischer Rest, C<sub>1-24</sub>-Alkylrest und C<sub>1-24</sub>-Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit 2 bis 6 Doppelbindungen oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann, oder

wobei R<sub>IX1</sub>-CH-CH-R<sub>IX2</sub> einen Teil eines C<sub>4-8</sub>-Kohlenstoffrings bilden, der wahlweise mit Hydroxy-, Mercapto-, Amino-, Halogen-, Oxogruppen oder mit C<sub>1-24</sub>-Alkylresten, C<sub>1-24</sub>-Alkoxyresten, C<sub>1-24</sub>-Alkylthio-resten, C<sub>1-24</sub>-Alkylaminoresten, Di-(C<sub>1-24</sub>-Alkyl)amino-resten, C<sub>1-24</sub>-Alkylcarbonylresten, C<sub>1-24</sub>-Alkylcarbonyloxyresten, C<sub>1-24</sub>-Alkoxy-carbonylresten, C<sub>1-24</sub>-Alkylcarbonylthio-resten oder C<sub>1-24</sub>-Alkylcarbonylaminoresten, C<sub>1-24</sub>-Alkyl-(C<sub>1-24</sub>-Alkylcarbonyl)-aminoresten substituiert sein kann, wobei jeder C<sub>1-24</sub>-Alkylrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit 1 bis 6 Doppelbindungen ungesättigt sein kann, oder wobei R<sub>IX10</sub> ein verzweigter oder unverzweigter C<sub>1-4</sub>-Alkylrest ist, und

wobei R<sub>IX1</sub>-CH-CH-R<sub>IX2</sub> einen Teil des Furanose oder Pyranoserings eines Zuckers bilden, z.B. D-Ribose, D-Arabinose, D-Xylose, D-Lyxose, D-Glucose, D-Galactose, D-Mannose, D-Talose, D-Allose, D-Altrose, D-Gulose, D-Idose oder die entsprechenden L-Isomere, wobei die Hydroxygruppen jeweils wahlweise durch Wasserstoff-, Amino-, Azido, Oxo-, Mercapto-reste oder C<sub>1-24</sub>-Alkoxyreste, C<sub>1-24</sub>-Alkylthio-reste, C<sub>1-24</sub>-Alkylaminoreste, Di-(C<sub>1-24</sub>-Alkyl)aminoreste, C<sub>1-24</sub>-Alkylcarbonyloxyreste, C<sub>1-24</sub>-Alkylcarbonylthio-reste, C<sub>1-24</sub>-Alkylcarbonylaminoreste, C<sub>1-24</sub>-Alkyl-(C<sub>1-24</sub>-Alkylcarbonyl)aminoresten substituiert sein können, wobei jeder C<sub>1-24</sub>-Alkylrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit 1 bis 6 Doppelbindungen ungesättigt sein kann, und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester

und Amide und Salze der Ester sowie ihre optischen Isomere.

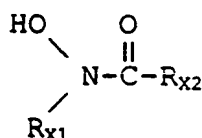
$R_{IX1}$  und  $R_{IX2}$  können insbesondere jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Carboxylresten, Carboxamido-resten, Arylresten, Aryloxycarbonylresten, Aryl- $C_{1-24}$ -Alkyl-resten,  $C_{1-24}$ -Alkoxycarbonyloxyresten,  $C_{1-24}$ -Alkylamino-carbonylresten, Di- $(C_{1-24}$ -Alkyl)-aminocarbonylresten, Aryl- $C_{1-24}$ -Alkoxycarbonylresten, Aryl- $C_{1-24}$ -Alkylaminocarbonylresten,  $C_{1-24}$ -Alkylcabonyloxy-  $(C_{1-4})$ alkylmethoxycarbonylresten,  $C_{1-24}$ -Alkoxy-carbonyloxymethoxycarbonylresten,  $C_{1-24}$ -Alkoxycarbonyl-oxy- $(C_{1-4}$ -alkyl)-methoxycarbonyl besteht, wobei jeder  $C_{1-24}$ -Alkylrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit 2 bis 6 Doppelbindungen ungesättigt sein kann, und jeder  $C_{1-4}$ -Alkylrest und  $C_{1-24}$ -Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder ungesättigt sein kann, und jeder Arylrest der Formel IXA



(IXA)

wobei  $R_{IX3}$  und  $R_{IX4}$  gleich oder verschieden sind und jeweils aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff-, Halogen-,  $C_{1-4}$ -Alkylresten,  $C_{1-4}$ -Alkoxyresten, Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyrylresten, Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryloxyresten,  $C_{1-4}$ -Alkoxycarbonylresten besteht, die alle verzweigt oder unverzweigt sein können, oder  $R_{IX3}$  und  $R_{IX4}$  zusammen eine unverzweigte gesättigte Alkylenkette mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen bilden, die an benachbarte Positionen des Phenylrings gebunden ist, oder  $R_{IX3}$  und  $R_{IX4}$  zusammen einen Methylendioxyrest, einen 1,1-Ethylidendioxyrest oder einen 1,2-Ethylendioxyrest bilden, die an benachbarte Positionen des Phenylrings gebunden sind.

16. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, enthaltend als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (X):



(X)

in der  $R_{X1}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-9}$ -Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy- $C_{1-9}$ -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-9}$ -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-9}$ -Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen und  $OX_{X1}$  besteht,

wobei  $X_{X1}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-9}$ -Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy- $C_{1-9}$ -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-9}$ -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-9}$ -Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht,

in der  $R_{X2}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus  $C_{1-26}$ -Alkylresten,  $C_{1-26}$ -Alkoxyresten,  $C_{1-26}$ -Alkoxy- $C_{1-26}$ -Alkyl-resten,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl-( $C_{0-26}$ )-alkylresten besteht, wobei ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppe durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können, jeder  $C_{3-26}$ -Alkylrest und jeder  $C_{3-26}$ -Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und jeder  $C_{3-8}$ -Cycloalkylrest, jeder  $C_{2-26}$ -Alkylrest und jeder  $C_{2-26}$ -Alkoxyrest gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppelbindungen ungesättigt sein kann und jeder  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl-rest, jeder  $C_{1-26}$ -Alkylrest und jeder  $C_{1-26}$ -Alkoxyrest mit Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen oder mit der Carbylgruppe  $COR_{X3}$  substituiert sein können,

in der  $R_{X3}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkyl, Hydroxy- $C_{1-26}$ -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen und  $OX_{X3}$  besteht,

wobei  $X_{X3}$  aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy- $C_{1-26}$ -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylen-diamin oder Aminosäuren ableiten, besteht.

17. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, enthaltend als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (XI):



in der  $Z_{XI}$  ein Phosphoratom oder ein Schwefelatom ist,

in der  $A_{XI}$  eine unverzweigte  $C_{2-9}$ -Alkylenkette ist mit Substituenten, die gleich oder ver-

schieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxy-, Halogen-, Amino- und Oxogruppen, C<sub>1-26</sub>-Alkylresten, C<sub>1-26</sub>-Alkoxyresten, C<sub>1-26</sub>-Alkoxy-C<sub>1-26</sub>-Alkylresten oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-(C<sub>0-9</sub>)-alkylgruppen besteht, wobei jeder C<sub>1-26</sub>-Alkylrest und jeder C<sub>1-26</sub>-Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppelbindungen ungesättigt sein kann und mit Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein kann und sowohl die C<sub>3-8</sub>-Cycloalkylgruppe als auch die C<sub>0-9</sub>-Alkylgruppe der C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-(C<sub>0-9</sub>)-alkylgruppe ein oder mehrere Doppelbindungen aufweisen können und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppe durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können, und wobei sowohl die Cycloalkylgruppe als auch die Alkylgruppe mit Hydroxy-, Halogen-, Amino-, Oxogruppen mit verzweigten oder unverzweigten C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppen und C<sub>2-9</sub>-Alkenylgruppen substituiert sein können, wobei die C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppen und C<sub>2-9</sub>-Alkenylgruppen mit Wasserstoff-, Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein können

in der R<sub>X11</sub> und R<sub>X12</sub> gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-9</sub>-Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy-C<sub>1-9</sub>-alkyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-9</sub>-Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-9</sub>-Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen, OX<sub>X11</sub> und OX<sub>X12</sub> besteht, wobei X<sub>X11</sub> und X<sub>X12</sub> gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-9</sub>-Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy-C<sub>1-9</sub>-alkyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-9</sub>-Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-9</sub>-Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht,

in der R<sub>X13</sub> und R<sub>X14</sub> gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1-26</sub>-alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen, OX<sub>X13</sub> und OX<sub>X14</sub> besteht, wobei X<sub>X13</sub> und X<sub>X14</sub> gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy-C<sub>1-26</sub>-alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe



des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Amide und Salze der Ester.

18. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, enthaltend als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (XII):



wobei  $\text{A}_{\text{XII}}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituierten und unsubstituierten  $\text{C}_{1-28}$ -Alkylresten, substituierten und unsubstituierten Alkoxy-( $\text{C}_{0-28}$ )-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl-( $\text{C}_{0-28}$ )-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Cycloalkoxy-( $\text{C}_{0-28}$ )-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Amino-( $\text{C}_{0-28}$ )-alkylgruppen und substituierten, unsubstituierten Thio-( $\text{C}_{0-28}$ )-alkylgruppen und substituierten oder unsubstituierten Acyl-( $\text{C}_{0-28}$ )-alkylresten besteht und Halogen besteht, wobei jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jeder Acylrest verzweigt oder unverzweigt und jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest jeder Acylrest und jede Cycloalkylgruppe gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppen durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können,

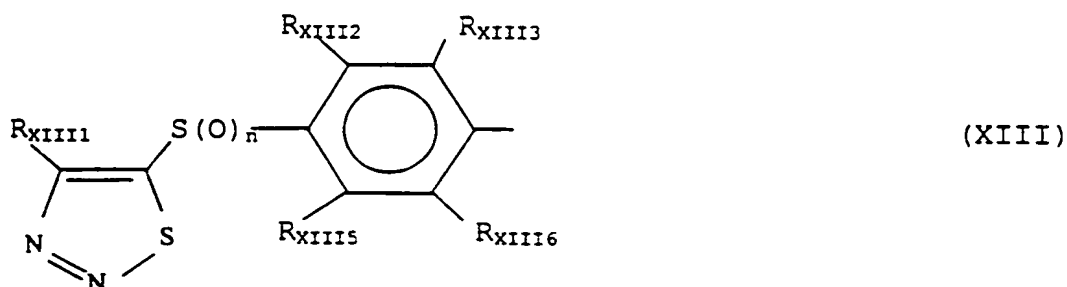
$\text{R}_{\text{XII3}}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituierten und unsubstituierten Alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Alkoxy-( $\text{C}_{0-26}$ )-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten  $\text{C}_{3-14}$ -Cycloalkyl-( $\text{C}_{0-26}$ )-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Cycloalkoxy-( $\text{C}_{0-26}$ )-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Amino-( $\text{C}_{0-26}$ )-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Silyl-( $\text{C}_{0-26}$ )-alkylgruppen und substituierten und unsubstituierten Thio-( $\text{C}_{0-26}$ )-alkylgruppen besteht, wobei jeder Alkylrest und jeder Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jede Cycloalkylgruppe gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppen durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können,

oder eine Kohlenstoffkette aus zwei C-Atomen in  $\text{A}_{\text{XII}}$  mit  $\text{R}_{\text{XII3}}$  einen Ring bildet, derart, daß ein Isoxazolidonring gebildet wird, und

$\text{R}_{\text{XII4}}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituierten und unsubstituierten Alkylresten, substituierten und unsubstituierten Acylresten und substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl-( $\text{C}_{0-26}$ )-alkylgruppen besteht, wobei jeder Alkylrest und jeder Acylrest verzweigt oder unverzweigt und jeder Alkylrest, jeder Acylrest und jede Cycloalkylgruppe gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppen durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder

Schwefelatome ersetzt sein können.

19. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, enthaltend als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (XIII) :



in der n eine ganze Zahl von 0 bis 4 ist, und

in der  $R_{XIII1}$ ,  $R_{XIII2}$ ,  $R_{XIII3}$ ,  $R_{XIII4}$ ,  $R_{XIII5}$  und  $R_{XIII6}$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituierten und unsubstituierten Alkylresten, substituierten und unsubstituierten Alkoxyresten, substituierten und unsubstituierten Acylresten, substituierten oder unsubstituierten Cycloalkyl-( $C_{0-26}$ )-alkylresten, substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl-( $C_{0-26}$ )-alkoxyresten und Halogen besteht, wobei jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jeder Acylrest verzweigt oder unverzweigt und jeder Alkylrest, jeder Acylrest, jeder Alkoxyrest und jede Cyclo-( $C_{0-26}$ )-alkylgruppe gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppen durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können.

20. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, enthaltend als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (XIV):

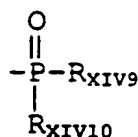


wobei  $Y_{XIV}$  eine  $C_{1-3}$ -Alkenylengruppe ist, die mit den Substituenten  $R_{XIV1}$  und  $R_{XIV2}$  und gegebenenfalls mit den Substituenten  $R_{XIV3}$  bis  $R_{XIV6}$  substituiert ist,

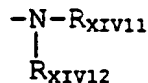
wobei  $R_{XIV1}$  bis  $R_{XIV8}$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxy-, Halogen-, substituierten und unsubstituierten Alkylgruppen, sub-

stituierten und unsubstituierten Cycloalkyl-(C<sub>0-26</sub>)-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Cycloalkoxy-(C<sub>0-26</sub>)-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Alkoxy-(C<sub>0-26</sub>)-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Aminogruppen und substituierten, unsubstituierten Thio-(C<sub>0-26</sub>)-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Sulfonyl-(C<sub>0-26</sub>)-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Sulfinyl-(C<sub>0-26</sub>)-alkylgruppen und substituierten oder unsubstituierten Acylresten besteht, wobei jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jeder Acylrest verzweigt oder unverzweigt und jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jede Cycloalkylgruppe gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppen durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können und

R<sub>XIV13</sub> und R<sub>XIV14</sub> wie R<sub>XIV1</sub> bis R<sub>XIV8</sub> definiert sind oder gemeinsam eine Oxogruppe bilden, wobei Z<sub>XIV</sub> für die phosphororganische Gruppe



steht, wobei R<sub>XIV9</sub> und R<sub>XIV10</sub> gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituierten und unsubstituierten (C<sub>1-26</sub>)-Alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Hydroxy-(C<sub>1-26</sub>)-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl-(C<sub>0-26</sub>)-alkylgruppen, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, Halogen, OX<sub>XIV9</sub> oder OX<sub>XIV10</sub> besteht, wobei jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jeder Acylrest verzweigt oder unverzweigt und jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jede Cycloalkylgruppe gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppen durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können, wobei X<sub>XIV9</sub> oder X<sub>XIV10</sub> gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituierten und unsubstituierten (C<sub>1-26</sub>)-Alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Hydroxy-(C<sub>1-26</sub>)-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl-(C<sub>0-26</sub>)-alkylgruppen, substituiertem und unsubstituiertem Acyl einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, wobei jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jeder Acylrest verzweigt oder unverzweigt und jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jede Cycloalkylgruppe gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppen durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können, oder wobei Z<sub>XIV</sub> für die Aminogruppe



steht, wobei  $\text{R}_{\text{XIV11}}$  und  $\text{R}_{\text{XIV12}}$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituierten und unsubstituierten Alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl-( $\text{C}_{0-26}$ )-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Cycloalkoxy-( $\text{C}_{0-26}$ )-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Alkoxy-( $\text{C}_{0-26}$ )-alkylgruppen und substituierten oder unsubstituierten Acylresten besteht, wobei jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jeder Acylrest verzweigt oder unverzweigt und jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jede Cycloalkylgruppe gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppen durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können, wobei  $\text{B}_{\text{XIV}}$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus substituierten und unsubstituierten  $\text{C}_{1-26}$ -Alkenylengruppen besteht, wobei ein C-Atom durch ein Sauerstoffatom und ein C-Atom durch ein Schwefelatom ersetzt sein können oder zwei C-Atome durch einen S-Heterocyclus ersetzt sein können und wobei jeder Alkenylenrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und mit ein oder mehreren Hydroxygruppen, Halogengruppen oder Oxogruppen substituiert sein kann.

21. Verwendung von Kombinationspräparaten nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung infektiöser Prozesse bei Mensch, Tier und Pflanze und als Herbizid bei Pflanzen..
22. Verwendung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß die infektiösen Prozesse durch ein- oder mehrzellige Parasiten, Pilze, Bakterien oder Viren verursacht sind.
23. Verwendung nach Anspruch 21 oder Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um infektiöse Prozesse in Menschen oder Tieren handelt.

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

# PCT

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>15305 PA/WE</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5		
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 99/04360</b>	<table border="1"> <tr> <td>Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>23/06/1999</b></td> <td>(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>24/06/1998</b></td> </tr> </table>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>23/06/1999</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>24/06/1998</b>
Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>23/06/1999</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>24/06/1998</b>		
Anmelder <b>PANTEN, Kirsten</b>			

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 5 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

**1. Grundlage des Berichts**

a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbaren Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerisierter Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerisierter Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerisierter Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☒ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

**4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

**5. Hinsichtlich der Zusammenfassung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

**6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. \_\_\_\_\_**

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.

**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. **1-23**  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**Bemerkung: Obwohl der(die) Anspruch(üche) 21-23**  
**sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen**  
**Körpers bezieht(en), wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich**  
**auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.**
2. ☒ Ansprüche Nr. **1-23**  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,  
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
**siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210**
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)**

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-23

Die geltenden Patentansprüche 1-23 sind auf ein Kombinationspräparat, das (u.a.) mittels folgender Parameter definiert wird, zu beziehen:

P1: antiinfektiös wirkende Verbindung, die den 2-C-

Methylerythrose-4-Stoffwechselweg hemmt,

P2: Fettstoffwechselhemmer.

Die Verwendung dieser Parameter muss im gegebenen Zusammenhang als Mangel an Klarheit im Sinne von Art. 6 PCT erscheinen. Es ist unmöglich, die vom Anmelder gewählten Parameter mit dem zu vergleichen, was der Stand der Technik hierzu offenbart. Der Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle vollständige Recherche unmöglich macht. Daher wurde die Recherche beschränkt auf das allgemeine erfinderische Konzept, sowie auf die Ausführungsbeispiele, wie sie in der Beschreibung auf Seite 55 und 56 erwähnt sind.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt.

### A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K31/66 A61K45/06 //(A61K31/66,31:365)

**Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK**

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

**Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)**

**IPK 6      A61K**

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

### C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 537 008 A (SQUIBB & SONS INC) 14. April 1993 (1993-04-14) Seite 53, Zeile 12 - Zeile 17 ---	1,2,4,8
X	EP 0 513 760 A (SQUIBB & SONS INC) 19. November 1992 (1992-11-19) Seite 48, Zeile 34 - Zeile 38 ---	1,2,4,8
A	EP 0 256 785 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 24. Februar 1988 (1988-02-24) Zusammenfassung ---	1-23
A	US 4 330 529 A (IMANAKA HIROSHI ET AL) 18. Mai 1982 (1982-05-18) Zusammenfassung ---	1-23
	---	
	-/--	

**X** Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

**X** Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

**"A"** Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

**"E"** älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

2. Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie auszuführen)

**"O"** Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

**T** Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

**\*X\*** Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderschaftlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

**Y)** Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\* & " Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

**Datum des Abschlusses der internationalen Recherche**

**10. Februar 2000**

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

**28/02/2000**

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchebehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

### Bevollmächtigter Bediensteter

Leherte, C



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/04360

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0537008	A	14-04-1993	AT 129407 T CA 2080158 A DE 69205657 D DE 69205657 T DK 537008 T ES 2080452 T GR 3018754 T JP 5201869 A	15-11-1995 12-04-1993 30-11-1995 13-06-1996 04-12-1995 01-02-1996 30-04-1996 10-08-1993
EP 0513760	A	19-11-1992	CA 2068550 A JP 5163150 A	14-11-1992 29-06-1993
EP 0256785	A	24-02-1988	JP 63152306 A US 4846872 A US 5002602 A	24-06-1988 11-07-1989 26-03-1991
US 4330529	A	18-05-1982	US 4268503 A US 4196193 A US 4210635 A EP 0009686 A EP 0003618 A JP 1456451 C JP 54147933 A JP 63003846 B JP 1456461 C JP 55062019 A JP 63004526 B	19-05-1981 01-04-1980 01-07-1980 16-04-1980 22-08-1979 09-09-1988 19-11-1979 26-01-1980 09-09-1988 10-05-1980 29-01-1981
JP 60064991	A	13-04-1985	NONE	

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 198521 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 1985-126148 XP002130218 & JP 60 064991 A (FUJISAWA PHARM CO LTD), 13. April 1985 (1985-04-13) Zusammenfassung -----	1-23
A	YOKOTA, YOSHIKO ET AL: "In vitro synergism of FR-31564, a new phosphonic acid antibiotic" J. ANTIBIOT. (1981), 34(7), 876-83 ,1981, XP000867644 Zusammenfassung -----	1-23